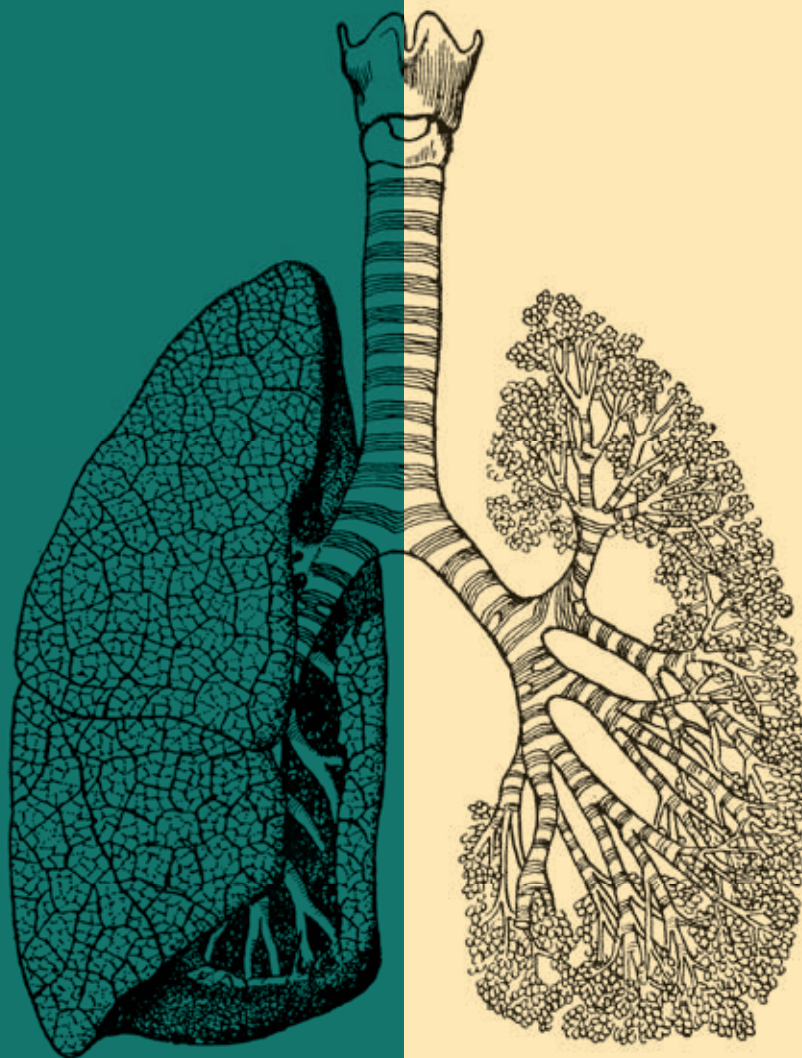


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

пульмонология
и оториноларингология №1, 2017

№

3



Современные способы
ингаляционной доставки
лекарственных средств
в педиатрической
практике

28

Новые схемы
противовоспалительной
терапии в режиме
«по требованию»

46

Респираторная
инфекция:
влияние возбудителя
на течение заболевания

60

umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



¹ Новосибирский
государственный
медицинский
университет

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

³ Новосибирский
институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
РАН

Транскутанная терапия назальной обструкции, сопровождающей интермиттирующий аллергический и острый инфекционный ринит

А.Б. Киселев¹, А.Ю. Овчинников², Т.Г. Толстикова³, В.А. Чаукина¹,
Н.А. Мирошниченко², Н.А. Жукова³

Адрес для переписки: Виктория Александровна Чаукина, vict.chau@mail.ru

Представлены результаты исследования противоотечного эффекта косметического геля как способа транскутанного влияния на назальную обструкцию при интермиттирующем аллергическом и остром инфекционном рините. Результаты доклинического исследования с использованием крыс линии Wistar на модели острого формалинового риносинусита подтвердили морфологически наличие противоотечного и противовоспалительного эффекта со стороны слизистой оболочки полости носа при наружном нанесении геля на область наружного носа. Клиническое исследование методом передней активной риноманометрии продемонстрировало улучшение носового дыхания через 20 минут после нанесения геля на кожу спинки носа при остром инфекционном и интермиттирующем аллергическом рините. Впервые доказана возможность влияния на назальную обструкцию посредством нанесения действующего средства на кожный покров лица.

Ключевые слова: назальная обструкция, острый инфекционный ринит, аллергический ринит

Сосудосуживающие препараты относятся к одним из самых назначаемых в оториноларингологии. Независимо от продолжительности действия (короткое или пролонгированное), а также способа приема (интраназально или перорально), такие лекарственные средства широко используются в комплексном лечении острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Поскольку

прием пероральных деконгестантов часто сопровождается достаточно серьезными системными нежелательными явлениями, как правило, пациентам рекомендуют деконгестанты интраназального применения [1]. Быстрый и продолжительный противоотечный эффект востребован в рамках патогенетического и симптоматического направлений лечения как при гнойном, так и при аллергическом воспалении [2]. Интраназальные деконгестанты

относятся к безрецептурным формам, поэтому повсеместно распространено бесконтрольное использование сосудосуживающих капель и спреев. Их неограниченное применение привело к повсеместному распространению нафтизиновой зависимости, которая является прямым следствием синдрома отмены интраназальных деконгестантов [1–3].

Избежать пагубного влияния противоотечной терапии на состояние реснитчатого эпителия, предотвратить развитие нафтизиновой зависимости можно, если, с одной стороны, исключить прямой контакт препарата со слизистой оболочкой полости носа, с другой – устранить патологическое расширение венозной подслизистой сети без нарушения артериального кровоснабжения слизистой оболочки полости носа. Решить эти задачи помогает комплекс низкомолекулярного гликозаминогликанового полимера и гиалуроновой кислоты, именуемый R-комплексом (R-GEL для всей семьи «Антинасморк», ООО «Инновационные технологии здоровья», Россия). Противоотечный эффект со стороны слизистой оболочки полости носа – это ответ на нанесение геля на кожный покров наружного носа и кожный покров лица в зоне проекции параназальных синусов. В состав



комплекса не входят фармацевтические субстанции. В полном составе этот комплекс был выделен из косметической маски по уходу за кожей лица. Помимо выраженного косметического воздействия на кожу лица данный комплекс обладает эффектами, имеющими клиническое значение в оториноларингологии.

Цель исследования – доказать наличие клинически значимых эффектов со стороны слизистой оболочки полости носа, носового дыхания при нанесении многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на кожный покров в области наружного носа и в проекции параназальных синусов.

Исследование включало два этапа:

- I этап – доклиническое исследование безопасности, эффективности многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при нанесении на кожный покров в области наружного носа крыс с острым экспериментальным риносинуситом;
- II этап – клиническое исследование эффективности, переносимости многокомпонентного состава R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на кожный покров в области наружного носа при остром инфекционном и аллергическом рините.

Материал и методы: I этап

Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), со ст. 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161), Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Морфологическое исследование проведено методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Карл Цейс) при окраске парафиновых срезов гематоксилином и эозином. В экспе-

рименте задействовано 40 самцов крыс линии Wistar, полученных из вивария Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН». Экспериментальные животные содержались при постоянном доступе к корму и воде – использовался полный рацион экструдированного брикетированного корма («Чара», Россия, ГОСТ на корм Р 50258-92) и питьевая вода, при температуре 20–22 °С, световом режиме 12 часов свет/12 часов темнота, в отдельных пластмассовых клетках с решетчатыми крышками из нержавеющей стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки, по пять крыс в каждой клетке. Животных рандомизировали на четыре группы поровну:

- ✓ первая группа – интактные животные;
- ✓ вторая группа – острый риносинусит;
- ✓ третья группа – острый риносинусит + однократное нанесение препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» по 0,3 мл;
- ✓ четвертая группа – только нанесение по 0,3 мл препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на поверхность носа (без риносинусита).

Гистологический материал забирали через 15 и 30 минут после нанесения препарата.

Нанесение осуществляли путем втирания в наружный нос и по поверхности обеих пазух носа и носового хряща.

Каждой особи, за исключением животных первой и четвертой групп, однократно интраназально вводили 7,5%-ный формалин 20 мкл в каждый носовой ход однократно для воспроизведения острого риносинусита. Животные подвергались эвтаназии через 15 и 30 минут после индукции ОРС путем декапитации. Для морфологического исследования использовались носы крыс с перегородкой и эпидермисом, которые фиксировали в 10%-ном растворе формалина, подвергали стандартной обработке на гистологическом комплексе MICROM

с последующей заливкой в парафиновые блоки.

Результаты и обсуждение: I этап

Результаты гистологического исследования противовоспалительной активности препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на модели острого риносинусита показали, что изначальный отек, полнокровие и воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек (рис. 1) полости носа уменьшаются через 15 минут после нанесения геля, а через 30 минут практически купируются. Исходно в этой группе в инфильтрате подслизистого слоя преобладающими элементами были сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы и тучные клетки. В носовых ходах определялось гнойное содержимое из слущенных клеток и лейкоцитов (рис. 2). В эпителио-

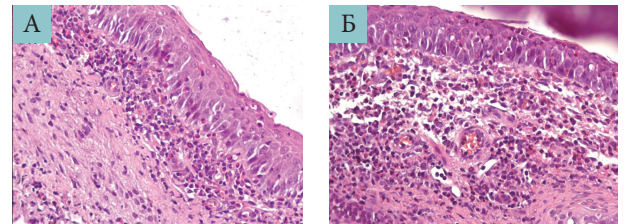


Рис. 1. Слизистая оболочка носа после введения формалина. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация и отек подслизистой. Гидропическая дистрофия эпителиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином (увеличение: А – 100-кратное, Б – 400-кратное)

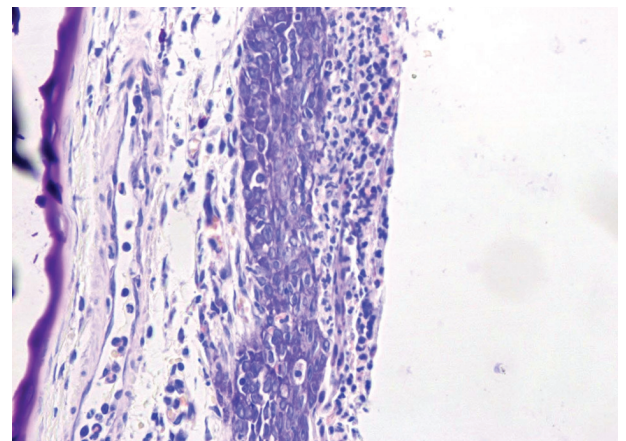


Рис. 2. Слизистая оболочка носа после введения формалина. Выраженная инфильтрация нейтрофилами поверхностных слоев эпителия, отек подслизистой. Окраска толуидиновым синим, 400-кратное увеличение



цитах выявлялась гидропическая дистрофия. После нанесения геля уменьшались отек слизистой оболочки, воспалительно-клеточная инфильтрация, полость носа очищалась от гнойного содержимого. Через 30 минут после втирания препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» наблюдалась незначительная инфильтрация подслизистой лимфоцитами. Скопления сегментоядерных лейкоцитов, отека подслизистого слоя, выраженных признаков воспалительного процесса не зарегистрировано. Морфологическая картина на 30-й минуте нанесения геля максимально приблизилась к таковой у интактных животных (рис. 3).

При гистологическом изучении влияния самого препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк»

(четвертая группа) при втирании в наружный нос и в проекции челюстных пазух в слизистой оболочке полости носа не выявлено патологических изменений. Строение слизистой оболочки, состоящей из однослойного многослойного призматического эпителия и собственной пластинки, представленной рыхлой волокнистой соединительной тканью, аналогично таковому у интактных животных. Тучные клетки в незначительном количестве локализируются, как и в группе интактного контроля, в собственной пластинке эпидермиса. Остатки препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» выявляются на поверхности эпидермиса.

Материал и методы: II этап

Этот этап представлял собой простое клиническое открытое рандомизированное сравнительное исследование. Были сформированы две группы – основная и контрольная по 50 больных в каждой. Каждая группа подразделялась на две подгруппы:

- первая подгруппа (основная): острый инфекционный ринит, легкая и средняя степень тяжести;
 - вторая подгруппа (контрольная): острый инфекционный ринит, легкая и средняя степень тяжести;
 - третья подгруппа (основная): аллергический интермиттирующий ринит, легкая и средняя степень тяжести;
 - четвертая подгруппа (контрольная): аллергический ринит, легкая и средняя степень тяжести.
- Основную и контрольную подгруппы составили больные в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом острого инфекционного ринита, температурой тела $37,0-38,0^{\circ}\text{C}$, скоростью оседания эритроцитов < 25 мм/ч, аллергическим ринитом средней степени тяжести.

Схема исследования включала в себя:

- сбор жалоб и анамнеза;
- осмотр;

- физикальные и инструментальные методы исследования ЛОР-органов;
- анализ результатов обследования и оценку их соответствия критериям включения в наблюдение и исключения из исследования;
- принятие решения о включении в исследование;
- получение информированного согласия пациента;
- нанесение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» на кожу лица в проекции наружного носа.

Проведена объективная оценка клинической эффективности R-GEL для всей семьи «Антинасморк» с помощью передней активной риноманометрии через 30 минут после нанесения геля. В контрольных группах аналогичная оценка носового дыхания выполнена через 30 минут после нанесения сосудосуживающего средства интраназально.

Результаты и обсуждение: II этап

В подгруппах пациентов с острым инфекционным ринитом при проведении передней активной риноманометрии выявлена высокая степень назальной обструкции: 24 (48%) случая в основной подгруппе и 25 (50%) – в контрольной. Умеренная степень назальной обструкции зарегистрирована у 26 (52%) больных основной подгруппы и у 25 (50%) контрольной из-за отека слизистой оболочки полости носа. После нанесения R-GEL для всей семьи «Антинасморк» в основной подгруппе и введения сосудосуживающих препаратов в контрольной подгруппе отмечались уменьшение затруднения носового дыхания и улучшение основных показателей носового дыхания (рис. 4). Применение препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» и введение сосудосуживающих капель у пациентов с острым инфекционным ринитом сопоставимы по положительному результату и восстановлению носового дыхания (таблица).

В подгруппах пациентов с аллергическим интермиттирующим

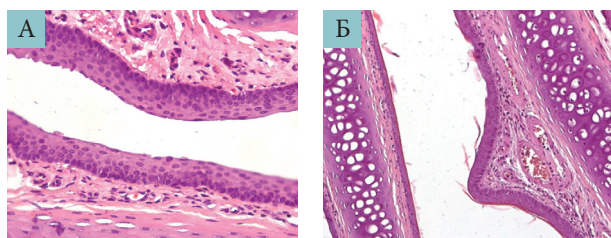


Рис. 3. Слизистая оболочка крысы с острым риносинуситом, 30 минут после нанесения R-геля (А). Слизистая оболочка носа интактной крысы. Типичное строение (Б). Окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение

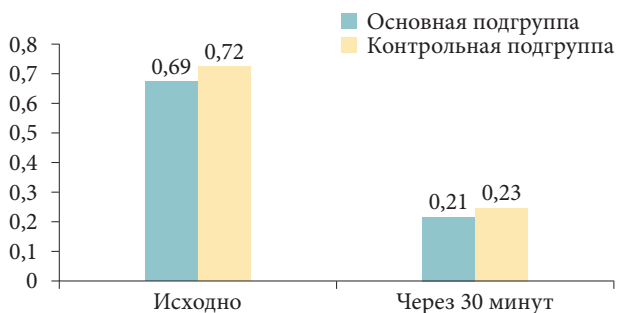


Рис. 4. Суммарное носовое сопротивление при давлении 150 Па в подгруппах пациентов с острым инфекционным ринитом, сПа/мл

Таблица. Суммарный носовой поток через 30 минут после нанесения R-GEL для всей семьи «Антинасморк», сПа/мл

Подгруппа	Исходно	Через 30 минут
Основная	352 ± 0,14	785 ± 0,12
Контрольная	371 ± 0,18	767 ± 0,2

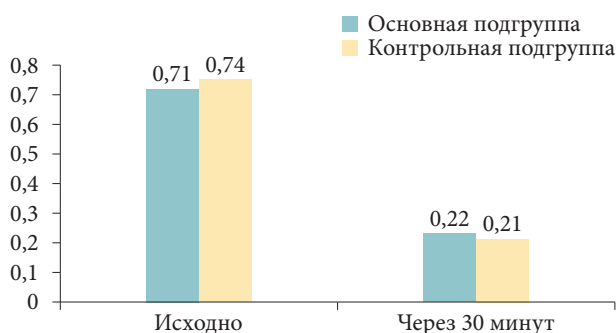


Рис. 5. Суммарное носовое сопротивление при давлении 150 Па в подгруппах пациентов с аллергическим ринитом, сПа/мл

ринитом при проведении передней активной риноманометрии выявлена высокая степень назальной обструкции – 26 (52%) случаев в основной подгруппе и 27 (54%) – в контрольной. Умеренная степень назальной обструкции зарегистрирована у 24 (48%) пациентов основной подгруппы и у 23 (46%) контрольной из-за отека слизистой оболочки полости носа. После нанесения препарата R-GEL для всей семьи «Антинасморк» в основной подгруппе и введения сосудосуживающих препаратов в контрольной отмечались уменьшение затруднения носового дыхания и улучшения основных показателей носового дыхания (рис. 5).

Применение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» и введение сосудосуживающих капель у пациентов с аллергическим интермиттирующим ринитом сопоставимы по положительному результату и восстановлению носового дыхания. Результат использования R-GEL для всей семьи «Антинасморк» через 30 минут практически идентичен данным объективного исследования носового дыхания после сосудосуживающих средств.

Выводы

1. R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при втирании в наружный нос и нанесении на кожу в проекции околоносовых пазух интактным животным является индифферентным, не вызывает побочных реакций.
2. В экспериментальной модели острого риносинусита R-GEL для всей семьи «Антинасморк» при втирании в наружный нос и проекцию челюстных пазух оказывает противовоспалительное действие на слизистую оболочку полости носа, что проявляется выраженным противоотечным эффектом и купированием инфильтрации слизистой оболочки сегментоядерными лейкоцитами.

3. Применение R-GEL для всей семьи «Антинасморк» приводит к улучшению состояния пациентов с интермиттирующим аллергическим и острым инфекционным ринитом за счет уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, вследствие чего уменьшается интенсивность головной боли.
4. R-GEL для всей семьи «Антинасморк» может быть рекомендован пациентам с острым инфекционным ринитом и интермиттирующим аллергическим ринитом в схеме комплексного лечения.
5. За время исследования нежелательных побочных реакций на R-GEL для всей семьи «Антинасморк» не зарегистрировано.

Литература

1. Консервативные и хирургические методы в ринологии / под ред. М.С. Плужникова. СПб.: Диалог, 2005.
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002.
3. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Transcutaneous Therapy of Nasal Obstruction Accompanying Intermittent Allergic and Acute Infectious Rhinitis

A.B. Kiselev¹, A.Yu. Ovchinnikov², T.G. Tolstikova³, V.A. Chaukina¹, N.A. Miroshnichenko², N.A. Zhukova³

¹ Novosibirsk State Medical University

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Vorozhtzov Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Science

Contact person: Viktoriya Aleksandrovna Chaukina, vict.chau@mail.ru

Authors presents results of a study of the decongestant effect of a cosmetic gel as a method of transcutaneous effects on nasal obstruction in allergic and acute infectious rhinitis. Preclinical study using rats of Wistar breed in the formalin model of acute rhinosinusitis confirmed morphologically the presence of decongestant and anti-inflammatory effect from the mucous membrane of the nasal cavity for external gel application on the face skin. Clinical study by means of active anterior rhinomanometry confirmed the improvement of nasal breathing in 20 minutes after applying the gel to the skin of the nose in acute infectious and allergic intermittent rhinitis. For the first time the possibility is proved to impact on nasal obstruction by applying the existing tools on face skin.

Key words: nasal obstruction, acute infectious rhinitis, allergic rhinitis

НОВЫЙ СПОСОБ УЛУЧШИТЬ НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ



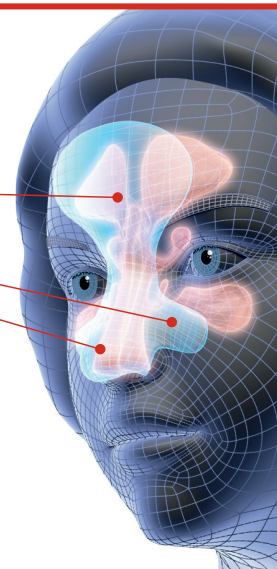
При нанесении геля на кожу носа и центральную часть лба, входящий в состав активный ингредиент - R-комплекс, обеспечивает свободное носовое дыхание при заложенности носа. Базовым компонентом R-комплекса является низкомолекулярный глюкозаминный полимер с противоотечным и противовоспалительным действием.

Однократное нанесение геля R-GEL «АНТИНАСМОРК» уменьшает отек носовых раковин и улучшает носовое дыхание через 5-20 минут.

Продолжительность эффекта 1-8 часов. Выраженность и продолжительность эффекта зависят от причинного фактора заложенности носа и индивидуальной реакции организма.

ПРЕИМУЩЕСТВА ГЕЛЯ:

- Является альтернативой сосудосуживающих капель для носа
- Наносится исключительно на кожу лица
- Сокращает длительность насморка
- Показан при риносинуситах различной этиологии (инфекционный, аллергический)
- Позволяет избавиться от «нафтизиновой зависимости»
- Хорошо сочетается с любыми фармацевтическими препаратами
- Не является лекарственным средством
- Не выявлено побочных эффектов
- Подходит взрослым и детям



ООО «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗДОРОВЬЯ»

г. НОВОСИБИРСК, НАУКОГРАД - р.п. КОЛЬЦОВО, ТЕХНОПАРКОВАЯ, 1, ОФ. 207

WWW.R-GEL.RU

8-800-250-27-27

Подтверждено клиническими испытаниями ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России
ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН