

Побочные эффекты назальных деконгестантов

А.С. Лопатин

Профессор,

Поликлиника №1 УД Президента РФ

Президент Российского общества
ринологов



ИСКУССТВО
ВРАЧЕВАТЬ



Немного фармакоэпидемиологии...

Allergy 2007; 62: 1057–1063

© 2007 The Authors
Journal compilation © 2007 Blackwell Munksgaard
DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01367.x

Original article

Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey

Background: Allergic rhinitis is a frequent disease affecting one in five Europeans with a significant impact on patient quality of life, health care costs, and economic productivity. Although effective treatment exists, the disease often remains undiagnosed and not correctly managed despite clear diagnostic and therapeutic guidelines from WHO, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) and GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network). This study elucidates the reasons for this, and why from the patients' point of view.

Methods: An internet and telephone survey was conducted with 2966 randomly selected adults with allergies from the general population in the five most EU countries: UK, France, Germany, Italy and Spain.

Results: The main reason that the majority of respondents did not see a medical professional for their rhinitis symptoms was because their symptoms became intolerable. The respondents had not seen a medical professional in the past year for their rhinitis symptoms in 52.6% of the cases, and 30.2% of the respondents preferred nonprescription medication because it did not require visiting a doctor. 'Nontreaters' and 'homeopathic believers' together made up 26.2% of the respondents, and 40.2% of them gave the cost of medication as a reason they do not use allergy medications.

Conclusions: Allergic rhinitis remains widely undertreated in Europe with avoidable socioeconomic consequences. Effective treatment exists, but patients wait too long to seek medical advice, and health providers neglect to actively screen early for allergies.

M. Maurer, F. Auverbier

Allergy Center, Charité Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Member of GA²LEN Berlin, Germany

Key words: allergic rhinitis; allergy; health behavior; health education; health promotion; noncompliance; population health; primary care; rhinitis symptoms; specialist referrals; therapeutic intervention; treatment behavior; treatment seeking.

Marcus Maurer MD
Department of Dermatology and Allergy Charité
Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
Germany

Accepted for publication 18 February 2007

Половина больных аллергическим ринитом вообще не обращается к врачу, занимаясь самолечением

Немного фармакоэпидемиологии...

- Обсервационное исследование: 895 больных ринитом, занимающихся самолечением (опросники, критерии ARIA)
- 95% - среднетяжелая или тяжелая форма, затруднение дыхания – основной симптом (VAS 6.6)
- У 80% диагноз (АР, ХРС) был установлен врачом, все были предупреждены о вреде длительного использования деконгестантов
- 49% регулярно использовали деконгестанты
- Приверженность к деконгестантам находилась в обратно пропорциональной зависимости с использованием ИнГКС

Альтернативная фармакоэпидемиология

- Кордайский район Жамбылской области (Киргизия):
 - медикаментозный ринит - 2,5% от всех ЛОР-больных
- из 215 больных с МВН 184 (85,6%) начали применять вазоконстрикторы самостоятельно, не придерживаясь инструкций, и только 31 (14,4%) – по назначению врача

Турсунов Р.М. Экспериментальные и клинические исследования к патогенезу и лечению медикаментозного вазомоторного насморка, обусловленного деконгестантами. Дис. канд.мед.наук. Бишкек, 2012

Назальные деконгестанты: немного фармакоэпидемиологии...

- в мире ежегодно продается 600 млн упаковок топических сосудосуживающих препаратов

Klocker et al., 2005

- в 2014 в России продажи назальных деконгестантов составили 220,8 млн упаковок продажи нафазолина – 71,5 млн флаконов
- брэнды:
 - Нафтизин – 69,7 млн
 - Ксилен – «всего» 28,6 млн

-

Чемпион продаж, самый любимый деконгестант



Назальные деконгестанты: немного фармакоэпидемиологии...

- Капли
- Назальные
- Назальные



7.5 млн

0 млн

270 тыс

Нафазолин запатентован в 1939 г

Patented June 13, 1939

2,161,938

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,161,938

IMIDAZOLINES

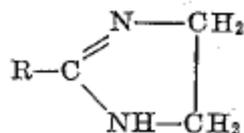
Adolf Sonn, Königsberg, Germany, assignor to
the firm Society of Chemical Industry in Basle,
Basel, Switzerland

No Drawing. Application February 25, 1938, Se-
rial No. 192,645. In Germany July 31, 1934

4 Claims. (Cl. 260—309)

The present application is a continuation-in-
part of my copending application Serial No.
33,911, filed July 30, 1935.

It has been found that imidazolines of the gen-
eral formula



wherein R stands for a member of the group con-
sisting of substituted and unsubstituted phenyl-

deutschen chemischen Gesellschaft", vol. 27,
pages 2952-57 (1894), Klingenstein, loc. cit. vol.
28, pages 1173-76 (1895)]. 2-phenyl- or 2-naph-
thyl-imidazoline can for example be obtained by
causing thiobenzamide to react with ethylene di-
amine [G. Forssell, loc. cit. vol. 25, pages 2132-42
(1892)] or by the action of benzimino-ethylether
on bromethylamine hydrobromide in the presence
of sodium alcoholate [Stollé et al., "Journal für
praktische Chemie", vol. 140, page 60 (1934)].

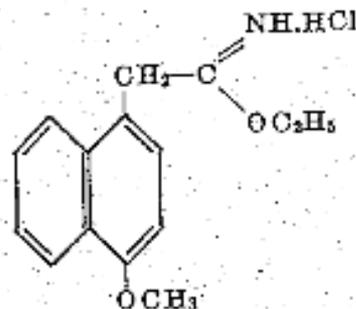
5

10

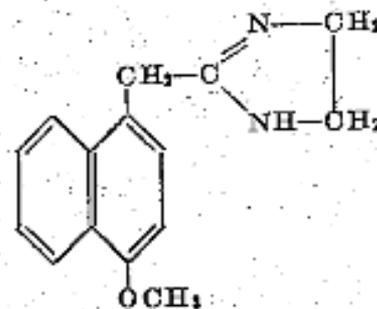
In similar manner there may also be produced other alkoxy-benzylimidazolines, such as ethoxy-, propoxy-, butyloxy-benzyl-imidazolines.

Example 3

2.7 parts of 4-methoxy-naphthyl-(1)-acetimidnoethylether hydrochloride of the formula

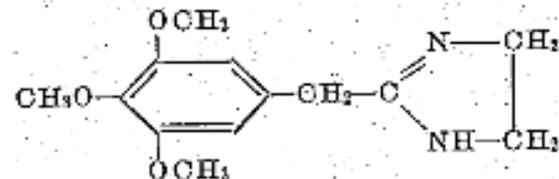


(produced from 4-methoxy-naphthyl-(1)-acetonitrile) are dissolved in 12 parts of absolute alcohol. 1 part of ethylenediamine is then added and the whole is heated to gentle boiling while passing it through nitrogen and simultaneously stirring until ammonia escapes no longer. The alcohol is then distilled and the residue mixed with 40 parts of benzene and 1.8 parts of caustic potash. Stirring is continued for some time whereby the imidazoline base is dissolved in benzene. The benzene residue is recrystallized several times from toluene. The 2-[4-methoxy-naphthyl-(1')-methyl]-imidazoline of the formula



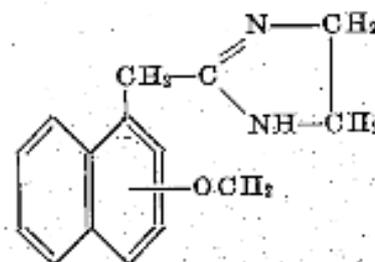
wherein R stands for a member of the group consisting of substituted and unsubstituted phenylmethyl, naphthylmethyl and quinoline-C-methyl radicals, the substituent being a member of the group consisting of hydroxy, alkoxy and alkyl; the methyl group of said substituted and unsubstituted phenylmethyl, naphthyl methyl and quinoline-C-methyl radicals being unsubstituted.

2. The compound of the formula

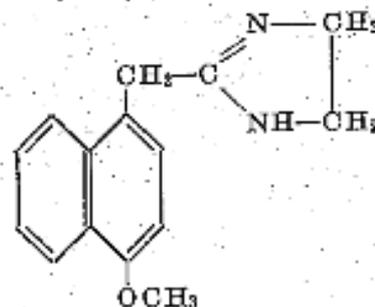


forming a hydrochloride of melting point 185-186° C.

3. The compounds of the formula



4. The compound of the formula



forming crystals of melting point 123-124° C.

«Нафазолиновая» зависимость

- Hünerman T. Kritisches zur Schnupfentherapie.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1942; 68: 580-1
- Gollum J. The problem of nasal medication with particular reference to Privine HCL 0.1%.

Can Med Assoc J 1944; 51: 123-6



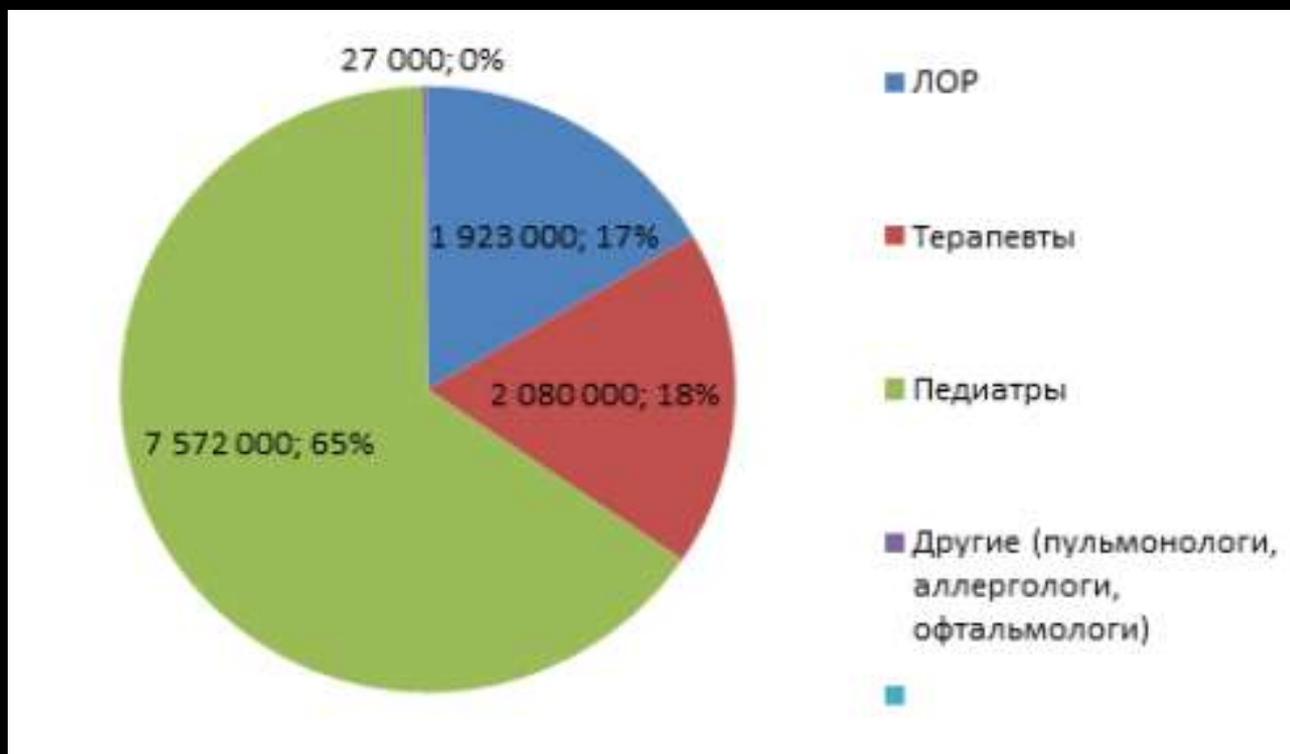
Побочные действия [\[править \]](#) [\[править вики-текст \]](#)

Местные реакции: раздражение слизистой оболочки, реактивная гиперемия; при длительном применении — набухание слизистой оболочки.

Системные реакции: тошнота, головная боль, повышение АД, тахикардия. При длительном приеме может вызывать у больных хроническими ринитами медикаментозный ринит и психологическую зависимость (так называемая "нафтизиновая зависимость").

Еще немного фармакоэпидемиологии...

за 2014 год
в России
выписано
11 602 000
рецептов на
деконгестанты
(АТС код R01AA)



Применение у детей

- В большинстве стран нафазолин не рекомендован для использования в педиатрической практике
- в России - у детей в возрасте от 2 до 6 лет - 0,025% раствор (официальные растворы нафазолина - только 0,05% и 0,1%).

*Заплатников А.Л. Рациональное применение назальных
сосудосуживающих средств у детей.
Рос вестн перинатологии и педиатрии.2010; № 1: 117–21*

Применение у детей

- Отравление препаратами нафазолина - одна из самых частых причин госпитализации детей в токсикологические отделения
- Причины системного токсического эффекта:
 - превышение разовой дозы и кратности приема
 - применение препаратов с концентрацией адаптированной под более старший возраст
 - нестандартизированные методы применения
 - промывание носа методом перемещения
 - приём раствора деконгестанта внутрь!???

Тулупов Д.А. и соавт. К вопросу безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей. X Всеросс. конгресс оториноларингол. Тез. докл. - Москва, 2011.-С.206.

Вазоконстрикторный эффект и продолжительность действия: акустическая ринометрия

- максимальная вазоконстрикция достигается через 40 минут
- Продолжительность:
 - через 4 часа ксилометазолин, оксиметазолин и трамазолин продолжают действовать
 - нафазолин и тетризолин = 0
 - через 8 часов – только оксиметазолин

Hochban W, Althoff H, Ziegler A. Nasal decongestion with imidazoline derivatives: acoustic rhinometry measurements. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 7-12.

Побочные эффекты: действие на сердечно-сосудистую систему

- при длительном применении - головная боль, сегментарный спазм сосудов, инсульт головного мозга (нафазолин, оксиметазолин)

Loewen et al., 2004; Montalban et al., 1989

- брадикардия, тахикардия, повышение или падение АД (нафазолин, оксиметазолин)
- не рекомендуются пациентам с повышенным АД и заболеваниями ССС

FDA, 1994

Побочные эффекты действие на сердечно-сосудистую систему: хроническая головная боль, ишемический инсульт

CASE REPORT



CrossMark
← click for updates

Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache? [v1; ref status: indexed, <http://f1000r.es/1t2>]

Cherubino Di Lorenzo¹, Gianluca Coppola², Valeria La Salvia³, Francesco Pierelli⁴

¹Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation, Milan, 20100, Italy

²Department of Neurophysiology of Vision and Neurophthalmology, G.B. Bietti Foundation IRCCS, Rome, 00100, Italy

³Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies and ICOT, "Sapienza" University of Rome Polo Pontino, Latina, 04100, Italy

⁴IRCCS-Neuromed, Pozzilli (IS), 86077, Italy

[Am J Emerg Med.](#) 2007 Oct;25(8):983.e1-2.

Ischemic stroke in a man with naphazoline abuse history.

[Costantino G](#)¹, [Ceriani E](#), [Sandrone G](#), [Montano N](#).

⊖ Author information

¹Medicina Interna II, L. Sacco Hospital, Milan, Italy.

Побочные эффекты: геморрагический инсульт

Arq Neuropsiquiatr 2004;62(3-B):889-891

HEMORRHAGIC STROKE AFTER NAPHAZOLINE EXPOSITION

Case report

*Jorge A.A. Zavala¹, Eduardo R. Pereira¹, Viviane H.F. Zétola²,
Hélio A.G. Teive³, Édison M. Nóvak⁴, Lineu C. Werneck⁵*

ABSTRACT - Ten percent of all strokes are due to spontaneous cerebral hemorrhages. They are associated to drugs (licit and illicit) in 9.5% of all cases in young adults. This is a case report of a 44-year-old man, without previous morbidities, who presented a sudden onset headache and arterial hypertension 24 hours after use of naphazoline as nasal decongestant. Cranial tomography showed right thalamus hemorrhage. Cerebral angiography showed no aneurisms, vascular malformations or vasculitis. No other risk factors were found during investigation in this patient and the stroke was attributed to naphazoline exposition.

KEY WORDS: hemorrhagic stroke, naphazoline, sympathomimetic drug.



Fig 1. Cranial tomography showing right thalamus hematoma.

С 1992 года - 142 сообщения о геморрагических инсультах на фоне использования деконгестантов (в основном фенилпропаноламина)

Побочные эффекты: действие на сосудистую систему полости носа

- угнетение эндогенной продукции норадреналина в α -адренорецепторах, снижение тонуса рецепторов
- снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к эндогенному норадреналину
- выраженный отек, назальная гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки



медикаментозный ринит



Побочные эффекты: действие на функцию мерцательного эпителия

- *Hofmann et al., 1996*

- нафазолин и оксиметазолин: выраженное снижение ЧБР
- ксилометазолин и фенилэфрин: минимальные изменения активности ресничек

- *Deitmer, Scheffler, 1993*

- ксилометазолин и оксиметазолин с добавлением бензалкония значительно уменьшали ЧБР
- в чистом виде деконгестанты не влияли на ЧБР

Побочные эффекты бензалкония

Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jan;130(1):131-41.

Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions.

Marple B¹, Roland P, Benninger M.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: For most multiuse aqueous nasal, ophthalmic, and otic products, benzalkonium chloride (BKC) is the preservative of choice. The American College of Toxicology has concluded that BKC can be safely used as an antimicrobial agent at concentrations up to 0.1%. BKC has been in clinical use since 1935 and is contained in a wide variety of prescription and over-the-counter products. However, over the past several years there have been conflicting reports of damage to human nasal epithelia and/or exacerbation of rhinitis medicamentosa associated with intranasal products containing BKC.

OBJECTIVE: We sought to review the published literature and determine whether there is sufficient, clinically significant data that would confirm that intranasal products containing BKC are likely to damage human nasal epithelia or exacerbate rhinitis medicamentosa.

METHODS: A literature search was conducted for in vivo and in vitro studies that evaluated the effects of BKC on human nasal epithelia.

RESULTS: A total of 18 studies (14 in vivo, 4 in vitro) were identified that evaluated short- and long-term exposure of concentrations of BKC in concentrations ranging from 0.00045% to 0.1%. Eight studies, including a 6-month and 1-year long-term treatment study, demonstrated no toxic effects associated with BKC, indicating that BKC was neither harmful to nasal tissue nor prone to exacerbate rhinitis medicamentosa. Furthermore, of the 10 studies that concluded that BKC resulted in degenerative changes in human nasal epithelia (eg, ciliary beat frequency, ciliary morphology, mucociliary clearance, epithelial thinning and/or destruction) or that BKC exacerbates rhinitis medicamentosa, only 2 (it was 2 according to the Results section) of these studies were supported by statistically significant differences between BKC and placebo or active control groups were compared. It is important to note that in both of these studies, the protocol incorporated the use of oxymetazoline in some or all of the subjects. Oxymetazoline is associated with rhinitis medicamentosa.

CONCLUSION: Intranasal products containing the preservative BKC appear to be safe and well tolerated for both long- and short-term clinical use.

Вывод: топические препараты, содержащие бензалконий, в целом безопасны как при кратковременном, так и при длительном использовании

Хлорид бензалкония

- ▶ цилиотоксичен для слизистой оболочки дыхательного тракта
- ▶ способен вызывать жжение в полости носа, гиперсекрецию, замедлять мукоцилиарный транспорт

T.Hofmann et al., 2004; H.Riechelmann et al., 2004,

J.A.Rizzo, 2006

Побочные эффекты бензалкония

[Am J Rhinol](#). 2008 Mar-Apr;22(2):125-9. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3154.

In vitro effects of preservatives in nasal sprays on human nasal epithelial cells.

[Ho CY](#)¹, [Wu MC](#), [Lan MY](#), [Tan CT](#), [Yang AH](#).

Author information

¹Department of Otolaryngology, Veterans General Hospital-Taipei and National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan.

Abstract

BACKGROUND: The preservatives benzalkonium chloride and potassium sorbate are widely used in nasal drops and sprays. Recently, side effects resulting from mucosal damage caused by benzalkonium chloride and potassium sorbate were reported.

METHODS: We investigated the toxicity of benzalkonium chloride and potassium sorbate on human nasal epithelial cells in vitro. Using primary human nasal epithelial cells, different concentrations of benzalkonium chloride, potassium sorbate, or phosphate-buffered saline (PBS; control group) solutions were cocultured with nasal epithelial cells for 15 minutes. Then, the viability of the cells and the cell morphology were assessed.

RESULTS: Nasal epithelial cells were more severely damaged with use of clinical preparations or higher concentrations of benzalkonium chloride than in the control group. In addition, nasal epithelial cell membrane lysis was seen on electronic microscopy in the benzalkonium chloride groups. In contrast, there was no significant cell damage seen in the potassium sorbate groups compared with the control group, even with higher concentrations than clinically used.

CONCLUSION: Potassium sorbate appears to be a relatively safer preservative than benzalkonium chloride for use in nasal sprays and drops in vitro study.

Лизис слизистой оболочки носа под воздействием бензалкония
(электронная микроскопия)

Еще наполнители и консерванты...

Нафтизин

Действующее вещество:

Нафазолин* (Naphazolinum)

Состав и форма выпуска:

1 мл капль назальных содержит нафазолина 1 мг, а также вспомогательные вещества (кислота борная, вода очищенная); в пластиковых флаконах-капельницах по 10 мл, в картонной пачке 1 флакон.

Санорин

Капли назальные	10 мл
<i>активное вещество:</i>	
нафазолина нитрат	0,005 г
	0,01 г
<i>вспомогательные вещества:</i> этилендиамин; <u>борная кислота</u> ; метилпарагидроксибензоат; вода	

Локальные побочные эффекты нафазолина: действие МЦТ

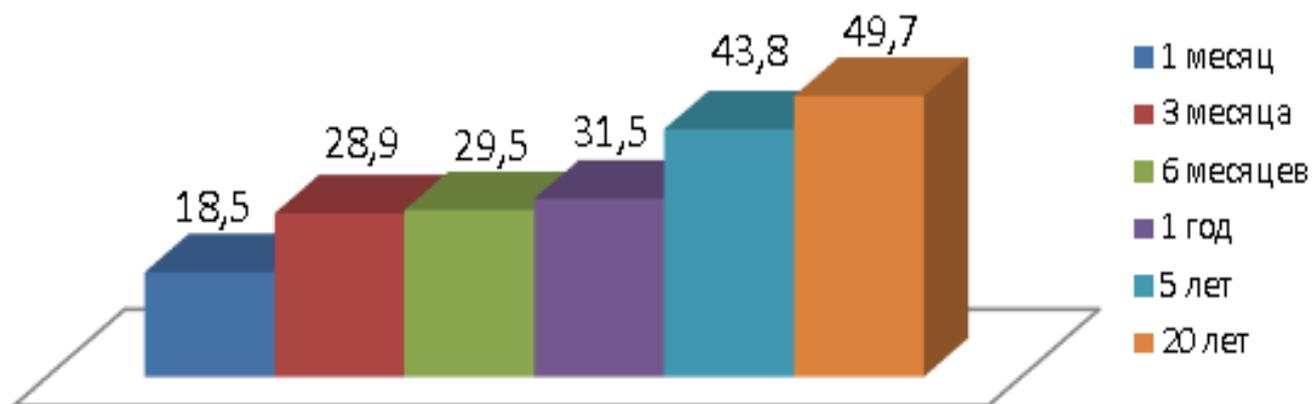
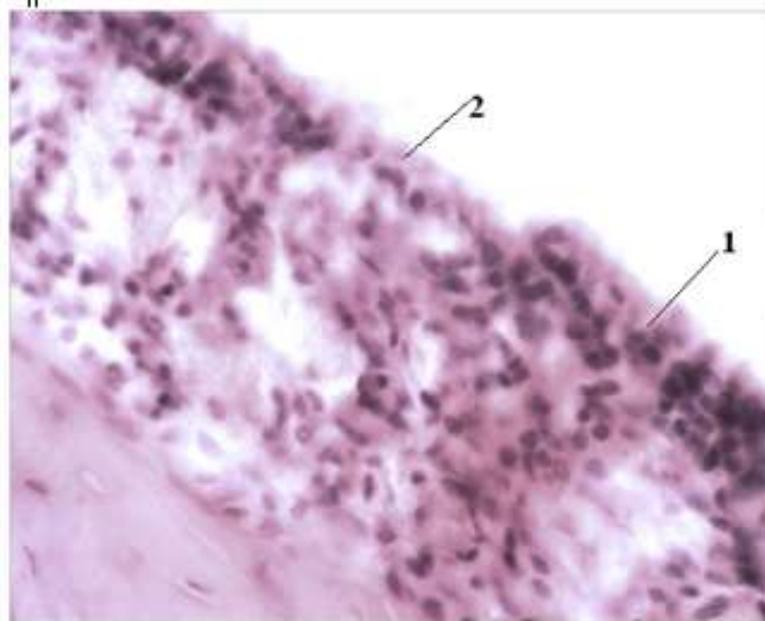


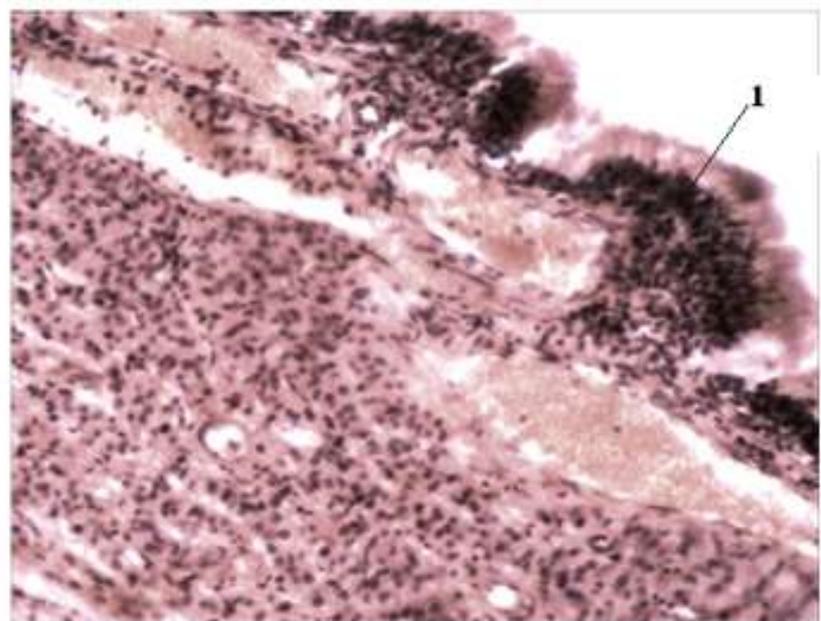
Рис. 10. Характеристика скорости МЦТ (средние показатели в минутах) у больных с вазомоторным ринитом в зависимости от длительности применения деконгестантов

Турсунов Р.М. Экспериментальные и клинические исследования к патогенезу и лечению медикаментозного вазомоторного насморка, обусловленного деконгестантами. Бишкек, 2012

Локальные побочные эффекты нафазолина



||
¶
Рис. 6. Слизистая оболочка через три месяца воздействия нафтизина. Слизистая носовой полости выстлана однослойным реснитчатым эпителием (1). Местами реснички на эпителии отсутствуют (2). Ув. Ок.7. Об.20. Окраска: тематоксилин-эозин. □



||
¶
Рис. 7. Слизистая оболочка через шесть месяцев воздействия нафтизина. На значительных участках слизистой видны полипозные разрастания (1). Ув. Ок.7. Об.8. Окраска: гематоксилин-эозин. ¶
□

Турсунов Р.М. Экспериментальные и клинические исследования к патогенезу и лечению медикаментозного вазомоторного насморка, обусловленного деконгестантами. Бишкек, 2012

Топические деконгестанты: влияние на продолжительность острого насморка

- назначение деконгестантов в обычной терапевтической дозе сокращает продолжительность острого насморка на треть — с 6 до 4 дней (РКИ)

Reinecke S, Tschalkin M. Investigation of the effect of oxymetazoline on the duration of rhinitis. Results of a placebo-controlled double-blind study in patients with acute rhinitis. MMW Fortschr Med 2005; 6, Suppl 3:113–118

Характеристика продолжительности (M±m) второй и третьей стадий острого насморка без и с включением деконгестантов		
Характеристика больных	Продолжительность 2-стадии в днях	Продолжительность 3-стадии в днях
Группа больных, не применявших деконгестант	3,35 ± 0,4*	9,4 ± 0,5*
Группа больных, использовавших деконгестант	5,67 ± 0,6*	12,5 ± 0,7*
Примечание: *изменения между группами достоверны (P < 0,001)		

Турсунов Р.М. Экспериментальные и клинические исследования к патогенезу и лечению медикаментозного вазомоторного насморка, обусловленного деконгестантами. Бишкек, 2012

Как минимизировать побочные эффекты назальных деконгестантов?

- Спрей, а не капли!
- Наличие дозатора
- Сочетать с носовым душем
- Меньшая концентрация
 - 0.05% вместо 0.1% *Castellano, Mautone, 2002*
- Ксилометазолин
 - меньше выражены «синдром рикошета» и влияние на МЦТ