

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Б.А. Стремедловский, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винницкая городская клиническая больница №1

# Эффективность и безопасность комбинации ксилометазолина и ипратропия при аллергическом рините

**Аллергический ринит (АР) – широко распространенное заболевание. Так, его симптомы отмечают 18-38% населения России. В США 20-40 млн человек страдают АР, распространенность этого заболевания среди детского населения достигает 40%. Определение АР дано в Международном консенсусе по диагностике и лечению этой патологии: заболевание, которое ежедневно проявляется на протяжении часа и более хотя бы двумя из перечисленных симптомов: выделения из носа (ринорея), заложенность, чихание, зуд в носу. Следовательно, основными симптомами ринита, в том числе АР, являются затруднение носового дыхания, выделения из носа, жжение (зуд) в полости носа и приступообразное чихание. Реже больных беспокоят снижение обоняния, головная боль, конъюнктивит, общее недомогание и нарушение сна.**

В клинической практике двумя наиболее распространенными симптомами АР являются заложенность носа и ринорея, которые обычно возникают первыми и чаще наблюдаются одновременно. Именно они существенно снижают качество жизни пациентов, так как часто бывают очень выраженными и даже мучительными. Выраженность симптомов АР у пациентов может быть различной, тем не менее качество их жизни существенно снижается. Так, известно, что заложенность носа представляет собой существенную проблему для больных АР, так как препятствует нормальному носовому дыханию, ведет к накоплению густого слизистого отделяемого, который в еще большей степени затрудняет дыхание, головной боли, необходимости частого сморкания, боли в ушах и нарушению слуха, изменению тембра голоса. Кроме того, заложенность носа нарушает сон и является одной из причин развития храпа. Ринорея приводит к постоянному «шмыганию» носом, пациент часто пользуется носовым платком, что вызывает развитие сухости, появление трещин и болезненности кожи вокруг ноздрей. Стеkanie густой слизи по задней стенке гортани вызывает кашель и боль в горле, способствует дальнейшему распространению инфекции, особенно риновирусной. В связи с этим устранение ринореи приносит непосредственное облегчение больному и способствует предотвращению дальнейшего распространения аллергического и инфекционного процесса в органах дыхания.

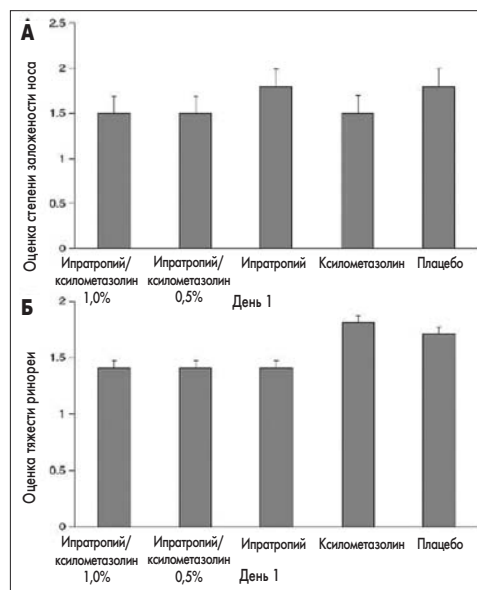
С целью ликвидации заложенности носа и ринореи используются различные лекарственные средства, в том числе агонисты  $\alpha$ -адренергических рецепторов (например, ксилометазолин), антихолинергические препараты (например, ипратропий), антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды. Применение указанных средств имеет различную эффективность. Так, вопреки сложившейся практике применения антигистаминных препаратов для устранения ринореи результаты обзора Кохрейна с высоким уровнем доказательности свидетельствуют об их низкой клинической эффективности в монотерапии по данным субъективной оценки пациентов (A.I. De Sutter et al., 2003). Антигистаминные препараты I поколения устраняют чихание и ринорею, вероятно, вследствие их антихолинергического, а не антигистаминного действия, но вызывают значительное количество побочных явлений (особенно седативное действие) у пациентов с ринитом. Антигистаминные препараты II поколения показали отсутствие выраженного влияния на ринорею. Глюкокортикостероиды снижают выраженность основных назальных симптомов, однако их действие проявляется постепенно, обычно спустя 5-7 дней после начала терапии. В то же время многочисленными исследованиями подтверждена эффективность в устранении заложенности носа агонистов  $\alpha$ -адренергических рецепторов (ксилометазолин), а в устранении ринореи – антихолинергических препаратов (ипратропий). Особенно перспективно интраназальное применение комбинации указанных лекарственных средств в одной лекарственной форме.

## Эффективность интраназального применения ксилометазолина и ипратропия

Экспертами (P. Graf et al., 2009) был проведен мета-анализ результатов 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-

контролируемых исследований эффективности и безопасности интраназального применения ксилометазолина и/или ипратропия пациентами с ринитом. В 4 из этих исследований применялся ксилометазолин, в 7 – ипратропий, а в одном изучалось комбинированное использование ксилометазолина и ипратропия. В проведении исследований приняли участие 2887 лиц обо-его пола (среднее количество пациентов в одном исследовании – 240,6; диапазон – 40-955 пациентов). На результатах последнего исследования (R. Eccles et al., 2007), которое включало одновременное применение ксилометазолина и ипратропия в одной лекарственной форме для интраназального применения остановимся подробнее.

Изучение результатов комбинированного интраназального применения комбинации ксилометазолина и ипратропия (рис. 1) показало, что их комбинация эффективно устраняла такие основные симптомы АР, как заложенность носа и ринорея. Так, уже через 24 ч все пациенты, получавшие ксилометазолин в сочетании с ипратропием или только ксилометазолин, отметили более выраженное восстановление носового дыхания, чем пациенты, получавшие монотерапию ипратропием или плацебо. Аналогично все пациенты, получавшие комбинацию ипратропия с ксилометазолином или только ипратропий, отметили более существенное снижение выраженности ринореи, чем те, кто получал монотерапию ксилометазолином или плацебо. Достигнутые результаты сохранялись на протяжении 7 дней (рис. 2). Следует отметить, что через 24 ч комбинированного применения ксилометазолина и ипратропия позитивная оценка пациентами результатов лечения была значительно выше, чем оценка своего состояния больными, которые получали монотерапию ипратропием ( $p < 0,004$ ) и ксилометазолином ( $p < 0,01$ ) и тем более плацебо. Подобная ситуация через 7 дней терапии наблюдалась только в группе больных, одновременно принимавших оба препарата, что, безусловно, свидетельствовало в пользу комбинированной (ксилометазолин + ипратропий) интраназальной терапии у пациентов с АР.

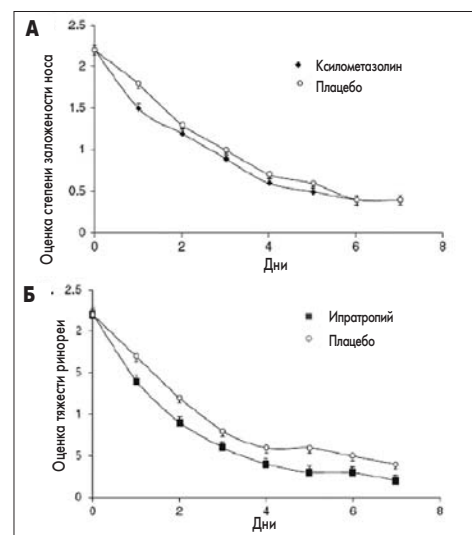


**Рис. 1. Различия в степени выраженности заложенности носа (А) и ринореи (Б) через 24 ч после интраназального применения ксилометазолина и ипратропия в комбинации или изолированно в сравнении с плацебо (R. Eccles et al., 2007)**

## Безопасность интраназального применения ксилометазолина и ипратропия

Побочные эффекты (носовое кровотечение, наличие крови в слизистом отделяемом из носа, раздражение носовых ходов, сухость слизистой оболочки носа, головная боль, сухость в горле, синуситы, фарингиты, тошнота, сухость во рту, чувство першения в горле) наблюдались у всех категорий пациентов с ринитом, в том числе у получавших интраназально ксилометазолин и/или ипратропий. Хотя побочные явления у пациентов, получавших лекарственные средства, наблюдались чаще, степень их тяжести обычно оценивалась как легкая. Так, в результате всех исследований, в ходе которых изучались побочные эффекты, была отмечена хорошая переносимость ксилометазолина и/или ипратропия. Ни в одном случае не были зарегистрированы серьезные побочные реакции или случаи смерти. Это свидетельствует о том, что ни один из препаратов не оказывал выраженное побочное действие. Наиболее часто у пациентов наблюдались местные побочные эффекты (небольшое носовое кровотечение, наличие крови в слизистом отделяемом, сухость слизистой оболочки носа), степень тяжести которых была легкой или умеренной. Кроме того, побочные реакции быстро исчезали даже без отмены исследуемых препаратов. Случаев медикаментозного ринита с развитием рецидивов заложенности носа даже при длительном (более 10 дней) применении ксилометазолина отмечено не было.

Чаще развивались побочные реакции при монотерапии ринита ипратропием, особенно в дозах, которые превышали среднетерапевтические. В зависимости от дозы введения среднее количество случаев носового кровотечения у больных, получавших только ипратропий, колебалось от 6% до 11,6%, наличие крови в слизистом отделяемом из носа – от 9,0% до 16,8%, их сочетание – от 6,3% до 14,0%, а сухости слизистой оболочки носа – от 4,4% до 92,3%. При использовании ипратропия в среднетерапевтических (по 84 мкг в каждый носовой ход 3-4 раза в день) дозах наблюдалось значительно меньшее количество побочных реакций, чем при введении его в высоких (по 200 мкг в каждый носовой ход 3-4 раза в день) и низких дозах (по 40 мкг в каждый носовой ход



**Рис. 2. Различия в степени выраженности заложенности носа (А) и ринореи (Б) через 7 дней после интраназального применения ксилометазолина и ипратропия в сравнении с плацебо (R. Eccles et al., 2007)**



С.В. Зайков

3-4 раза в день), что позволило определить эффективную и наиболее безопасную для пациентов с ринитом дозу ипратропия.

В ходе исследования результатов комбинированного применения ксилометазолина и ипратропия наличие крови в слизистом отделяемом из носа наблюдалось у 13,2%, а носового кровотечения у 10,1% пациентов, получавших ксилометазолин (по 0,5 мг/мл) и ипратропий (0,6 мг/мл). Большинство больных самостоятельно останавливали развившееся носовое кровотечение и не обращались за медицинской помощью. Кроме того, у данной категории пациентов не было отмечено ни одного случая седативного воздействия препаратов.

## Обсуждение результатов применения ксилометазолина и ипратропия по данным мета-анализа результатов 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований

Наиболее часто исследования, подтверждающие эффективность и достаточную безопасность применения указанных препаратов, проводились с участием пациентов, страдающих аллергическим или неаллергическим ринитом, или здоровых добровольцев. В результате были получены достоверные данные, основанные на объективных показателях (риноманометрия, определение количества отделяемого из носа) и субъективных критериях (оценка тяжести симптомов, общей эффективности терапии). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ксилометазолин быстро и эффективно устраняет заложенность носа, а ипратропий – ринорею. При этом применение ипратропия особенно эффективно в течение первых 3 дней заболевания, когда преобладают водянистые выделения из носа.

При комбинированном применении ксилометазолина и ипратропия купирование двух основных симптомов ринита – заложенности носа и ринореи – происходило одновременно и наступало быстро (уже в первые сутки). Следовательно, комбинированное применение ксилометазолина и ипратропия вызывало максимально возможное и одновременное устранение у пациентов заложенности носа и ринореи. Интраназальное введение препаратов обеспечивало большую эффективность, чем деконгестанты для перорального применения (ксилометазолин оказался эффективнее псевдоэфедрина).

Оба препарата хорошо переносились пациентами как при монотерапии, так и при их комбинированном применении. Побочные реакции возникали редко и были легкой или умеренной тяжести. Частота появления крови в слизистом отделяемом из носа и носовых кровотечений (21%) при интраназальном комбинированном введении ксилометазолина (0,5 мг/мл) и ипратропия (0,6 мг/мл) была сопоставима с частотой носовых кровотечений (17-23%), наблюдаемых при применении интраназальных лекарственных форм глюкокортикостероидов, которые в странах ЕС относятся к безрецептурным препаратам. Следует также отметить, что носовые кровотечения являются распространенной побочной реакцией на все препараты для интраназального введения, что связано с механической травмой при их аэрозольном введении или фармакологическим действием лекарственного средства на эпителий носа.

Продолжение на стр. 46.



**С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Б.А. Стремедловский, Винницький національний медичинський університет ім. Н.И. Пирогова, Винницька городська клінічна лікарня №1**

## Ефективність і безпеку комбінації ксилометазолину і іпратропія при алергічному риніті

Продолжение. Начало на стр. 45.

Кроме того, носовые кровотечения часто наблюдаются и при нелеченом рините, а спонтанные носовые кровотечения отмечаются у 10-12% населения.

В литературе имеются данные, что длительное использование назальных деконгестантов может приводить к развитию медикаментозного ринита и заложенности носа. В ходе вышеуказанных исследований было отмечено, что использование ксилометазолина в течение 7-10 дней не вызывало развития медикаментозного ринита, а также не снижало подвижность ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Сухость в полости носа при применении ипратропия также не была обусловлена снижением подвижности ресниччатого эпителия, даже при использовании препарата в наибольшей из исследованных доз (по 200 мкг в каждый носовой ход 4 раза в день).

Интраназальное применение ксилометазолина и ипратропия характеризуется низкой степенью их попадания в системный кровоток. Часть дозы препаратов может быть случайно проглочена, но абсорбция их из желудочно-кишечного тракта крайне незначительна. В связи с этим ни один из них не вызывает системных побочных явлений, например седативного действия, часто наблюдаемого при применении антигистаминных препаратов.

Известно, что в состав препаратов для интраназального применения обычно входят консерванты. Они могут повысить риск развития медикаментозного ринита при длительном применении местных деконгестантов. Установлено также, что консерванты снижают подвижность ресничек мерцательного эпителия и препятствуют процессу самоочищения полости носа, что может иметь негативные последствия при длительном интраназальном применении препаратов. Комбинация ксилометазолина и ипратропия, которая изучалась в вышеуказанных исследованиях, не содержала консервантов, что способствовало лучшей переносимости лекарственных средств пациентами. Кроме того, применение комбинации двух препаратов в одной лекарственной форме способно сократить количество случаев их передозировки, которые часто наблюдаются при сочетании применения двух различных лекарственных средств, так как пациентам проще контролировать свои действия при приеме одного препарата, а не двух.

Все вышеуказанное в полной мере относится к оригинальному назальному спрею Ксимелин Экстра производства фармацевтической компании «Никомед». Данный препарат является дозированным назальным аэрозолем двойного действия, в состав которого входит альфа-адреномиметик ксилометазолина гидрохлорид в дозе 0,5 мг/мл и холинолитик ипратропия бромида – 0,6 мг/мл. Необходимо отметить, что содержание деконгестанта ксилометазолина в препарате Ксимелин Экстра в 2 раза ниже, чем в ряде других лекарственных средств, содержащих данный альфа-адреномиметик для применения у взрослых (1 мг/мл). Благодаря особому составу Ксимелин Экстра удалось вдвое снизить концентрацию ксилометазолина, что при сохранении той же эффективности повысило профиль безопасности данного лекарственного средства.

Такое сочетание двух действующих компонентов способно обеспечить быстрое (через 5-10 мин), эффективное и достаточно длительное (до 6-8 ч) устранение наиболее мучительных для больных симптомов ринита – заложенности носа и ринореи.

### Собственный опыт применения препарата Ксимелин Экстра у пациентов с обострением сезонного аллергического ринита (САР)

Мы изучили эффективность и безопасность применения препарата Ксимелин Экстра у пациентов с обострением САР. Исследование было открытым, проспективным,

сравнительным. В основную группу вошли 30 пациентов (14 мужчин и 16 женщин), которым был назначен препарат Ксимелин Экстра по одному впрыскиванию в каждый носовой ход 2-3 раза в сутки. В группу сравнения были включены 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин), не получавших данный препарат. Средний возраст обследованных составил 32,53±5,37 и 31,2±4,34 года соответственно. Группы статистически ( $p < 0,05$  для всех показателей) не отличались между собой по полу, возрасту, тяжести заболевания и характеру проводимой терапии (за исключением применения пациентами основной группы препарата Ксимелин Экстра). При первичном обращении за медицинской помощью обследуемым обеих групп был назначен антигистаминный препарат II поколения. Назначение Ксимелин Экстра пациентам основной группы было обусловлено не только задачами нашего исследования, но и тем, что комбинация деконгестанта и холинолитика, по данным вышеприведенных исследований, быстро и эффективно устраняет два основных симптома САР (заложенность носа и ринорею), на которые антигистаминные препараты влияют более медленно и менее эффективно. Оценку выраженности заложенности носа и ринореи в баллах, а также развития возможных побочных эффектов терапии мы проводили в течение 10 дней при помощи ежедневного анкетирования пациентов. Всех женщин опросили по поводу возможной беременности.

Критерии включения:

- САР, подтвержденный результатами аллергологического обследования.
- Обострение САР с одновременным наличием заложенности носа и ринореи.
- Возраст 20-50 лет.
- Информированное согласие пациентов на участие в исследовании.
- Отсутствие тяжелого течения САР.
- Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, хронического алкоголизма, наркомании, аутоиммунных заболеваний, ВИЧ/СПИДа, а также беременности и лактации.

Критерии исключения:

- Прием топических и системных глюкокортикостероидов, кромонов.
- Прием иммуносупрессирующих средств и иммунодепрессантов.
- Прием других деконгестантов и холинолитиков.
- Неспособность пациента выполнять врачебные назначения.
- Нежелание больного принимать участие в исследовании.
- Одновременное участие пациента в другом клиническом исследовании.
- Возраст до 18 и старше 60 лет.
- Необходимость в назначении нерекондированных методов лечения.

Оценку тяжести симптоматики обострения САР мы проводили по 4-балльной шкале (0 – симптомы отсутствуют, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно днем и ночью). Оценку тяжести основных симптомов обострения САР (заложенности носа и ринореи) мы проводили по 5-балльной шкале (1 – симптомы отсутствуют, 2 – почти отсутствуют, 3 – симптомы средней тяжести, 4 – умеренно тяжелые симптомы, 5 – тяжелые симптомы постоянно днем и ночью).

Как мы указывали выше, степень выраженности тяжести симптоматики САР в обеих группах пациентов была одинаковой ( $p < 0,05$  для всех случаев). Так, наличие постоянных симптомов, выраженность которых можно было оценить в 3 балла, имело место у 23 из 30 (76,67%) пациентов основной группы и у 15 из 25 (75,0%) обследованных из группы сравнения. У остальных пациентов обеих групп тяжесть симптомов можно было оценить в 2 балла. Все это указывало на наличие у всех пациентов признаков обострения САР. Балльная оценка выраженности основных симптомов САР (заложенности носа и ринореи) приведена в таблице, а характер их изменений в процессе терапии – на рисунках 3, 4.

Результаты ежедневной самооценки степени заложенности носа и ринореи показали, что у пациентов основной группы позитивная динамика клинических признаков обострения САР была более выраженной и наступала в более короткие сроки ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  для всех случаев). Так, уже через 24 ч после применения Ксимелин Экстра у 14 из 30 (46,67%) пациентов основной группы отмечено существенное снижение выраженности заложенности носа, что имело место лишь у 4 обследованных (20,0%) из группы сравнения. Через 48 ч после начала использования исследуемого препарата выраженную заложенность носа отмечали 2 (6,67%) пациента основной группы и 13 (65,0%) из группы сравнения. Такая тенденция сохранялась и при дальнейшем наблюдении. Через 96 ч ни один из пациентов основной группы не отмечал у себя симптомов заложенности носа, а в группе сравнения таких обследованных было 10,0% (2 из 20). Следовательно, добавление к антигистаминному препарату, являющемуся основой стартовой терапии обострений САР, комбинации деконгестанта и холинолитика позволило у подавляющего большинства пациентов в более короткие сроки (через 24-48 ч) устранить такой мучительный симптом обострения САР, как заложенность носа.

Аналогичные данные мы отметили и при оценке динамики снижения выраженности ринореи во время лечения. Так, уже через 24 ч после приема Ксимелин Экстра у 19 из 30 (63,33%) пациентов основной группы и у 4 (20,0%) из группы сравнения было отмечено существенное уменьшение ринореи. Через 48 ч после начала приема исследуемого препарата на ринорею жаловались 3 (10,0%) пациента основной группы и 10 (50,0%) из группы сравнения. Такая тенденция сохранялась и при дальнейшем наблюдении. Через 96 ч ни один из пациентов основной группы не отмечал у себя ринореи, а в группе сравнения таких обследованных было 10,0% (2 из 20). Следовательно, добавление к антигистаминному препарату комбинации деконгестанта и холинолитика позволило у подавляющего большинства пациентов в более короткие сроки (через 24-48 ч) наряду с заложенностью носа устранить и ринорею.

Мы также оценили эффективность лечения пациентов обеих групп к 10-му дню наблюдения с помощью самооценки пациента-

ми выраженности симптомов заложенности носа и ринореи. Так, на 10-й день исследования полное отсутствие заложенности носа и ринореи отмечали 76,67% и 80,0% пациентов основной группы, а также 40,0% и 50,0% группы сравнения соответственно. У остальных больных, принявших участие в исследовании, выраженность симптомов можно было оценить в 2 балла. Таким образом, к концу срока наблюдения у пациентов, получавших Ксимелин Экстра, отмечалось эффективное снижение выраженности обоих клинических симптомов обострения САР. При этом скорость наступления терапевтического эффекта после интраназального введения препарата Ксимелин Экстра наблюдалась в течение 5-15 мин (в среднем 10,5 мин), а длительность его действия колебалась от 8 до 12 ч (в среднем 9,2 ч), что свидетельствовало в пользу его быстрого и продолжительного терапевтического эффекта.

Кроме эффективности, мы также изучили безопасность применения препарата Ксимелин Экстра у 30 пациентов с САР. Как мы указывали ранее, побочные эффекты характерны для ряда лекарственных средств для интраназального применения. В нашем случае побочные реакции были отмечены у 6 из 30 (20,0%) пациентов с САР, что отвечает литературным данным (13,2-21,0%). Однако необходимо отметить, что в литературе описаны случаи носового кровотечения и появления примесей крови в отделяемом из полости носа, которые мы не отметили ни у одного обследованного. В нашем случае побочные эффекты проявлялись в виде кратковременной (1-3 дня) умеренной степени выраженности сухости слизистой оболочки полости носа и не потребовали отмены препарата и использования для их устранения других лекарственных средств. В дальнейшем все пациенты продолжили прием препарата и не отказались от участия в исследовании. Необходимо отметить, что ни в одном случае мы не отметили передозировки препарата при применении его по указанной выше схеме, а также все пациенты отметили удобство его использования.

### Заключение

Интраназальное применение комбинации ксилометазолина и ипратропия быстро и эффективно устраняет у пациентов с САР симптомы заложенности носа и ринореи.

Через 48 ч после начала приема Ксимелин Экстра выраженную заложенность носа отмечали лишь 6,67% пациентов основной группы и 65,0% из группы сравнения, а на ринорею жаловались 10,0% обследованных из основной группы и 50,0% из группы сравнения.

К концу 10-дневного срока наблюдения полное отсутствие заложенности носа и ринореи отмечали 76,67% и 80,0% пациентов основной группы, а также 40,0% и 50,0% обследованных группы сравнения соответственно, что свидетельствовало в пользу высокой эффективности данного препарата при САР.

Ксимелин Экстра не только эффективен, но и хорошо переносится больными благодаря удачно подобранной дозировке, отсутствию консервантов и удачной форме доставки действующих веществ в полость носа с помощью дозирующего устройства. Дозы активных ингредиентов назального спрея Ксимелин Экстра соответствуют тем дозам, для которых при проведении вышеуказанных клинических исследований были доказаны наибольшая эффективность и безопасность.

Кроме того, комбинация ксилометазолина и ипратропия в форме препарата Ксимелин Экстра удобна в использовании, что позволяет значительно повысить приверженность пациентов фармакотерапии и существенно повысить качество их жизни при развитии острого или обострении хронического ринита.

Таким образом, комбинированное применение деконгестанта и холинолитика в одной лекарственной форме представляет собой новый подход к устранению основных симптомов САР.

Эффективность и безопасность, а также удобство применения комбинированного препарата Ксимелин Экстра свидетельствуют о возможности его использования в качестве терапии первой линии для устранения заложенности носа и ринореи при САР.

**Таблица. Выявленность симптомов САР (в баллах) у обследованных**

Симптомы САР	Основная группа (n=30) %	Группа сравнения (n=20) %
<b>Заложенность носа</b>		
5	1 (3,33)	1 (5,0)
4	14 (46,67)	9 (45,0)
3	4 (13,33)	2 (10,0)
2	11 (36,67)	8 (40,0)
1	0 (0)	0 (0)
<b>Ринорея</b>		
5	4 (13,33)	3 (15,0)
4	21 (66,67)	13 (65,0)
3	3 (10,0)	2 (10,0)
2	2 (10,0)	2 (10,0)
1	0 (0)	0 (0)

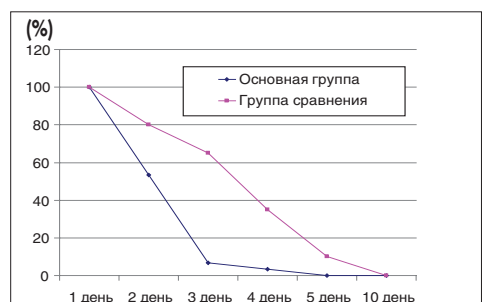


Рис. 3. Динамика снижения выраженности заложенности носа

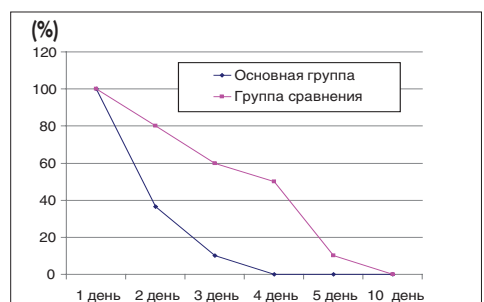


Рис. 4. Динамика снижения выраженности ринореи