

Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков

Д.П.Поляков✉

ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Назальные деконгестанты остаются одними из самых часто назначаемых средств при большинстве заболеваний полости носа и смежных анатомических областей. Несмотря на высокую эффективность, их применение сопряжено с рядом побочных эффектов и нежелательных явлений (ци-то- и цилиотоксическое действие, системные симпатомиметические эффекты, эффект «рикошета», медикаментозный ринит). Одним из способов снижения риска описанных эффектов является использование комбинированных препаратов, включающих α_2 -адреномиметики и декспантенол. В статье приводится обзор исследований по оценке эффективности подобной комбинированной терапии и других способов минимизации побочных эффектов местных сосудосуживающих средств.

Ключевые слова: назальные деконгестанты, сосудосуживающие препараты, декспантенол, ксилометазолин.

✉child.lor@yandex.ru

Для цитирования: Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–98.

Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks

D.P.Polyakov✉

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, corp. 2

Nasal decongestants are still one of the most frequently prescribed drugs in different pathology of the nose and the nearest anatomical regions. Despite of they high effectiveness there are many side effects (cito- and ciliotoxicity, systemic sympathomimetic effects, rebound-effect, rhinitis medicamentosa). One of the ways to decrease the side effects is the use of combined medication included alpha-2-adrenomymetics and dexpanthenol. The paper is the review of clinical trails on the effectiveness of such a combined therapy and other methods to minimize the side effects of nasal decongestants.

Key words: nasal decongestants, vasoconstrictors, dexpanthenol, xylometazoline.

✉child.lor@yandex.ru

For citation: Polyakov D.P. Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–98.

Обратимая назальная обструкция вследствие отека слизистой оболочки полости носа и увеличения объема, прежде всего нижних носовых раковин, является универсальным патофизиологическим механизмом при практически всех заболеваниях, сопровождающихся ринитом, вне зависимости от их этиологии. Исключение, пожалуй, составляют лишь озола и атрофический ринит. Дифференциальный диагноз отека в полости носа включает аллергический и неаллергический неинфекционный (вазомоторный) риниты, «гипертрофированный носовой цикл», острый вирусный ринит и риносинусит, острый бактериальный риносинусит, хронический риносинусит, медикаментозный ринит, саркоидоз, гранулематоз Веренера (Wegener), синдром Чарджа–Стросса (Churg–Strauss), риносклерому и т.д. [1]. В свою очередь, блок естественных соустьев околоносовых пазух в зоне остиомеатального комплекса и глоточного устья слуховой трубы за счет отека слизистой оболочки является неотъемлемым звеном в развитии синуситов и целого спектра заболеваний среднего уха соответственно. В связи с этим купирование назального отека лежит в основе как лечения широкого спектра заболеваний полости носа, так и профилактики и терапии осложнений со стороны околоносовых пазух и среднего уха. Нельзя недооценивать и связь отека слизистой оболочки полости носа с обонятельными расстройствами. Причиной увеличения объема слизистой оболочки полости носа является как воспаление, так и нарушение вегетативной иннервации. Это подразумевает одновременное участие в патогенезе множества медиаторов: гистамина, фактора некроза опухоли α , лейкотриенов, интерлейкинов, молекул межклеточной адгезии, нейропептидов, эстрогенов, оксида азота и многих других [2].

Подобное разнообразие биологически активных агентов, опосредующих развитие назального отека, исключает возможность его узконаправленной таргетной терапии в той или иной ситуации. Поэтому вплоть до настоящего времени с противоотечной целью широко используются препараты из группы сосудосуживающих средств, или деконгестантов, являющиеся агонистами адреналиновых рецепторов.

Назальные деконгестанты

По способу введения данные препараты делятся на 2 группы: для системного и местного введения [3]. Лекарства 1-й группы не получили распространения в виде монопрепаратов, а чаще используются в составе комбинированных противопропростудных средств. Вторые, местные сосудосуживающие капли и спреи, занимают лидирующие места в рейтингах продаж в аптечной сети во всем мире. Так, в Германии за первый квартал 2015 г. ринологические препараты местного действия по объему рынка уступили лишь анальгетикам, а прирост их продаж по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. составил 16,4% [4]. Во Франции назальные деконгестанты заняли 3-е место по частоте использования в детской популяции [5]. В России же, по данным, приводимым профессором А.С.Лопатиным со ссылкой на базу IMS Russia, продажи назальных деконгестантов за 2010 г. составили 221 млн упаковок с общей стоимостью 6,4 млрд рублей. К сожалению, около 1/2 из проданных препаратов составил наиболее токсичный представитель данной группы – нафазолин [3].

Подобную популярность местные сосудосуживающие препараты получили, с одной стороны, в силу крайне высокой эффективности в отношении такого мучительного симптома, как назальная обструкция, и быстроты наступления эффекта, с другой – в связи с общедоступностью и относительной дешевизной этих безрецептурных лекарственных средств. Подобная ситуация делает топические назальные деконгестанты одним из основных инструментов самолечения разнообразной патологии верхних дыхательных путей, а их потребление – абсолютно неконтролируемым.

Отношение к группе топических назальных деконгестантов во врачебной профессиональной среде более противоречиво. Их назначение в качестве не только симптоматической, но и патогенетической терапии при острых риносинуситах и острых средних отитах представляется целесообразным и входит в российские стандарты оказания медицинской помощи при данных нозологиях [6]. Кроме того, местные сосудосуживающие средства с успехом используются при воздушных перелетах у лиц с на-

рушенной барофункцией среднего уха и околоносовых пазух для профилактики развития бароотита и синусита; для обеспечения доставки других местных интраназальных препаратов (например, при аллергическом и вазомоторном ринитах); при разных видах ринологических обследований: передней риноскопии и эндоскопическом осмотре, передней активной риноманометрии и акустической ринометрии [7]. Однако известные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с действием деконгестантов, вызывают и обоснованный негативизм у специалистов. Кроме того, отсутствие крупных доказательных исследований эффективности этих препаратов вылилось в отрицательные выводы обзоров Кокрановской базы данных, не рекомендующие использовать местные сосудосуживающие средства в лечении острых и экссудативных средних отитов и острых риносинуситов у детей [8–10].

Упомянутые побочные эффекты данной группы препаратов включают [2]:

- токсическое действие на мерцательный эпителий с замедлением скорости мукоцилиарного клиренса;
- местное раздражающее действие;
- системные побочные симпатомиметические эффекты: повышение артериального давления, тахикардия, головная боль, расстройство зрения, седативный эффект, бессонница, депрессия, головная боль, сердцебиение;
- отравления препаратами данной группы;
- синдром «рикошета» (или rebound-effect);
- медикаментозный ринит.

Цилиотоксическое действие назальных деконгестантов изучается достаточно давно. В экспериментах показано выраженное снижение частоты биения ресничек в зависимости от препарата и его концентрации. В исследовании *in vitro* T.Hofmann и соавт. (1995 г.) продемонстрировано угнетение мукоцилиарного клиренса при воздействии нафазолина и оксиметазолина. В отличие от этих препаратов ксилометазолин и фенилэфрин не вызывали подобных изменений в культуре клеток мерцательного эпителия [11].

В другом похожем исследовании немецкие ученые проследили зависимость цилиостатического эффекта от концентрации используемого деконгестанта: 0,001% и 0,01% оксиметазолин не влияли на скорость работы цилиарного аппарата, в то время как в концентрации 0,1% препарат вызывал необратимое повреждение ресничек. Действие 0,1% ксилометазолина было частично обратимым. Как ни странно, несмотря на наиболее выраженную системную токсичность, нафазолин во всех исследуемых концентрациях не оказал угнетающего или деструктивного действия на мукоцилиарный транспорт [12].

Тем не менее в последнее время торможение механизма мукоцилиарного транспорта в большей степени связывают не с самим веществом-симпатомиметиком, а с консервантами, входящими в состав препарата – прежде всего бензалкония хлоридом. В рамках того же исследования доказаны необратимая цилиостатическая активность и общий цитотоксический эффект бензалкония даже в минимальных (0,005%) концентрациях.

Кроме того, даже прямое раздражающее действие (в том числе и субъективное ощущение жжения в полости носа) оказывалось значительно сильнее у тех лиц, которые получали оксиметазолин с добавлением бензалкония и достоверно уменьшалось у получавших препарат в чистом виде [7, 13]. Однако это полностью не исключает повреждающего действия самих деконгестантов: на фоне их применения, согласно исследованиям S.Knipring и соавт., отмечаются участки выраженной десквамации эпителия в сочетании с его фрагментарной гипер- и метаплазией [14]. Развитие реактивной гиперемии через несколько часов после аппликации симпатомиметиков заставляет больного все

чаще применять данные препараты, создавая предпосылку к развитию медикаментозного ринита [15].

При этом медикаментозный ринит, развивающийся на фоне длительного использования сосудосуживающих средств, также имеет определенную морфологическую характеристику. Помимо описанных изменений эпителиальной выстилки, она заключается в истончении, «щелях» и «разрывах» базальной мембраны, ультраструктурных изменениях и «бугристости» эндотелия. Непосредственно развитие эффекта «рикошета» связано с тем, что α -адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности к нему гладкой мускулатуры сосудов полости носа. В результате снижение тонуса α -адренергических рецепторов сохраняется на фоне приема этих препаратов спустя длительное время после того, как перестала действовать причина, вызвавшая развитие ринита [7, 16]. Таким образом, патогенез медикаментозного ринита связан как с функциональными нейрогенно-сосудистыми изменениями, так и с конкретными структурными изменениями слизистой оболочки и сосудов.

И наконец, нельзя забывать и о системном действии сосудосуживающих средств для топического интраназального применения. Они могут быть связаны с адсорбцией как вещества из полости носа, так и проглоченной фракции из желудка. Последний механизм прежде всего сопряжен с использованием капель, а не спреев. У лиц с отягощенным преморбидным фоном возможно гипертензивное и аритмогенное действие подобных препаратов, повышение внутриглазного давления и другие симпатомиметические эффекты. В литературе имеет место указание на вероятную связь развития инсульта головного мозга с использованием местных α -адреномиметиков [7, 17]. В педиатрической же практике нередки случаи системного токсического эффекта деконгестантов. В подавляющем большинстве случаев они связаны с приемом производных имидазолина (в первую очередь нафазолина). Клиника подобного отравления может развиваться как при передозировке нафазолина, так и при использовании рекомендованных доз, кратности приема и формы препарата. Она включает систолическую и диастолическую дисфункцию, артериальную гипер- или гипотензию, тахи- или брадикардию, аритмию, угнетение дыхания, возбуждение или угнетение центральной нервной системы и в ряде случаев представляет опасность для жизни [18].

Дети раннего возраста с отравлением нафазолином составляют весомую долю пациентов педиатрических токсикологических и экстренных реанимационных отделений [19]. Кроме того, применение нафазолина в большей степени, чем других деконгестантов, связано с риском развития тяжелой тахифилаксии [7]. В связи с этим на сегодняшний день рекомендуется полностью отказаться от использования нафазолина, особенно в детской практике, отдавая предпочтение препаратом с гораздо меньшим риском системных побочных явлений: ксилометазолину и оксиметазолину (α_2 -адреномиметики). В ряде случаев у детей младшей возрастной группы возможно применение агониста α_1 -адренорецепторов – фенилэфрина – в связи с большим представительством этого класса рецепторов в сосудах полости носа именно в данный период.

Профилактика рисков

Путем профилактики передозировки интраназальных средств является использование спреев с дозирующими помпами, что позволяет стандартизировать количество вводимого вещества и минимизировать проглоченную фракцию и последующее системное резорбтивное действие при всасывании препарата в желудке.

Несомненная эффективность препаратов обсуждаемой фармакологической группы и вместе с этим множество доказанных рисков и нежелательных явлений, развивающихся при их применении, продиктовали поиск веществ, способных нивелировать негативные последствия терапии. Результатом подобных исследований в течение последних двух десятилетий стало создание комбинированных препаратов, включающих помимо деконгестанта химические соединения, оказывающие регенеративное действие на слизистую оболочку полости носа. Среди этих соединений – гиалуроновая кислота, декспантенол, изотонические растворы морской воды.

Наиболее изученным из них в настоящее время остается декспантенол. Он метаболизируется в организме в пантотеновую кислоту, которая, в свою очередь, является составной частью кофермента А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов. Наиболее известными свойствами пантотеновой кислоты являются выраженная стимуляция регенерации кожи и слизистых оболочек, в том числе за счет стимуляции митотической активности, а также увеличение прочности коллагеновых волокон. Ацетилхолин как нейротрансмиттер парасимпатического отдела нервной системы оказывает помимо регенерирующего и метаболического эффектов собственно противовоспалительное действие. В основе восстановления целостности эпителиальной выстилки лежит роль коэнзима А в синтезе мукополисахаридов клеточных мембран. Известно, что любое повреждение кожного покрова или слизистой оболочки сопровождается резким локальным повышением потребности клеток в пантотеновой кислоте.

Зарекомендовав себя в области комбустиологии и дерматологии, декспантенол впервые исследовался при патологии полости носа в начале 1990-х годов. Одной из первых стала экспериментальная работа немецких ученых, оценивших стимулирующее действие данного вещества на поврежденную слизистую оболочку кроликов. После образования стандартного (4 мм) дефекта слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи кролика производились традиционные гистологические и 3D-гистоморфологический анализы краев раны в контрольной группе, в группе, получавшей преднизолон системно и декспантенол в виде 5% мази местно, а также в группе топического использования эпидермального фактора роста. Во второй группе (преднизолон + декспантенол) были отмечены выраженное ускорение эпителизации раневой поверхности, а также уменьшение роста грануляций. При этом при использовании эпидермального фактора роста изменений скорости регенерации отмечено не было [20]. Полученные результаты позволили той же группе авторов под руководством W.Hosemann и M.Wigand провести аналогичное клиническое исследование на выборке пациентов (n=22), перенесших эндоскопическую этмоидотомию, и подтвердить эффективность послеоперационного применения мази декспантенола в сочетании с системной глюкокортикостероидной терапией [21].

С появлением водных растворов декспантенола для интраназального введения в рамках проспективного рандомизированного открытого клинического исследования был продемонстрирован равный эффект мази и спрея в отношении скорости мукоцилиарного транспорта, который определялся у добровольцев с помощью сахаринового теста. При одинаковой клинической эффективности форма спрея была признана удобной [22].

Концепция о положительном влиянии декспантенола в виде монопрепарата на работу мерцательного эпителия была подтверждена в дальнейших исследованиях.

Наиболее важным явилось выраженное цитопротективное действие вещества при комбинации с назальными деконгестантами. Так, при воздействии ксилометазолина 0,05% и 0,1% в сочетании с декспантенолом на культуру клеток человеческого амниона *in vitro* имело место достоверное ($p < 0,001$) ускорение клеточного роста по сравнению с лабораторной пробой без декспантенола. В том же исследовании зарегистрировано ускорение частоты биения ресничек в биоптатах слизистой оболочки пациентов, получавших комбинацию препаратов, по сравнению с монотерапией. Аналогичные результаты получены даже в присутствии такого наиболее цито- и цилиотоксичного компонента, как бензалкония хлорид [23]. При этом одновременное (профилактическое) применение предшественника пантотеновой кислоты с деконгестантом оказалось в 2 раза эффективнее, чем последующее назначение декспантенола уже с регенеративной лечебной целью [24].

Компенсация повреждающего действия назальных деконгестантов за счет эффектов пантотеновой кислоты позволяет снизить риск развития синдрома «рикошета» и тем самым медикаментозного ринита. При остром рините использование комбинации ксилометазолин + декспантенол сокращает курс лечения по сравнению с ксилометазолином [25].

Частота развития эффекта «рикошета» среди пациентов с аллергическим ринитом при использовании монопрепарата ксилометазолина и комбинации оксиметазолина с декспантенолом в исследовании V. Jagade Mahan и соавт. (2008 г.) составила 82,98% и 6,25% соответственно [26]. Кроме того, на фоне именно комбинированной терапии пациенты в данном исследовании отмечали уменьшение выраженности таких симптомов аллергического ринита, как чиханье и ринорея – эффекты, нехарактерные для деконгестантов, что, по-видимому, клинически подтверждает противовоспалительные свойства пантотеновой кислоты.

Лечение медикаментозного ринита является еще более сложной или амбициозной задачей, чем его профилактика. Тем не менее в рандомизированном исследовании ученых из Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л.И.Свержевского (Н.Л.Кунельская и соавт., 2013) на основании динамического наблюдения за показателями передней активной риноманометрии доказана эффективность декспантенола в сочетании с изотоническим раствором морской воды в лечении химического повреждения слизистой оболочки полости носа при рините на фоне длительного применения назальных деконгестантов. Кроме того, у больных исследуемой группы зарегистрировано ускорение времени мукоцилиарного транспорта на 27–34% [15]. Вряд ли можно рекомендовать лечение «зависимости» от топических симпатомиметиков симпатомиметиками. Однако при консервативном лечении медикаментозного ринита с использованием интраназальных глюкокортикостероидов [7] целесообразной представляется замена привычного деконгестанта его сочетанием с декспантенолом на этапе от старта основной терапии до отказа пациента от использования сосудосуживающих средств (как правило, не менее 1–2 нед).

Помимо работ в области терапии острого, аллергического и медикаментозного ринита несколько коллективов авторов сообщают об успехе лечения хронического ринита с обильным коркообразованием (rhinitis sicca) с использованием комбинированного препарата на основе декспантенола [27].

В литературе также описан опыт применения сочетания ксилометазолина и декспантенола в послеоперационном периоде после эндоназальных хирургических вмешательств: эффективность данной комбинации, оцененная по снижению суммарного сопротивления полости носа, статистически достоверно превосходила таковую при монотерапии ксилометазолином [28].

Появление в России нового комбинированного препарата (ксилометазолин + декспантенол) СептаНазал® компании «КРКА» (Словения) открывает для наших врачей возможности снижения риска побочных эффектов при купировании назальной обструкции у пациентов разных возрастных групп, поскольку препарат выпускается в двух формах – для детей и взрослых. Повышение профиля безопасности при применении СептаНазала определяется не только его составом, где в качестве сосудосуживающего средства взят ксилометазолин как наиболее безопасный представитель фармакологической группы и добавлен декспантенол, но и тем, что препарат является назальным спреем и не содержит консервантов, в том числе бензалкония хлорида. Стерильность доставки достигается использованием в СептаНазале инновационного вакуумного механизма с двойной защитой, обеспечивающего стерильность без консервантов даже после вскрытия упаковки (см. рисунок). Согласно инструкции по применению препарат рекомендуется принимать короткими курсами: курс для детей – не более 7 дней, для взрослых – не более 5 дней, что дополнительно снижает риск развития нежелательных и побочных эффектов. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании в параллельных группах, где сравнивался СептаНазал® с аналогом у 160 пациентов с острой заложенностью носа (по 80 пациентов в каждой группе сравнения), не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта (данные компании «КРКА»). Длительность лечения в данном исследовании составила 5 дней, что было достаточным для купирования назальной обструкции у большинства пациентов, как по субъективным данным (ВАШзн), так и по данным передней активной риноманометрии. Дополнительно оценивали безопас-



ность применения еще в течение 6 дней, в течение которых также не зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов.

Таким образом, использование комбинированных препаратов, содержащих в своем составе α_2 -адреномиметики и декспантенол, отказ от использования цилиотоксичных вспомогательных веществ-консервантов (бензалкония хлорид) в сочетании с современными механизмами доставки во многом нивелируют «классические» побочные действия местных сосудосуживающих средств, повышая эффективность и безопасность терапии практически всех

Пути минимизации нежелательных явлений и побочных эффектов назальных деконгестантов		
Нежелательные явления/побочные эффекты назальных деконгестантов	Способ минимизации	Ссылки
Цитотоксическое, раздражающее действие	Изъятие бензалкония хлорида	[12, 13]
	Декспантенол	[23]
Цилиотоксический эффект	Использование меньших концентраций деконгестанта	[12]
	Преимущество ксилометазолина над оксиметазолином	[11]
	Изъятие бензалкония хлорида	[12]
	Декспантенол	[15, 23]
Системный симпатомиметический эффект, отравление	Отказ от использования производных имидазолина (нафазолин)	[18, 19]
	Применение ксилометазолина, оксиметазолина	[18, 19]
	Соблюдение предписаний	[18, 19]
	Использование формы дозированного спрея (минимизация проглоченной фракции)	–
Синдром «рикошета», медикаментозный ринит	Декспантенол	[15, 25]
	Сокращение сроков терапии	[25]
	Отказ от использования производных имидазолина (нафазолин)	[7]

видов ринита (см. таблицу). Тем не менее назначение данной группы препаратов по-прежнему требует ответственного подхода: необоснованно длительные курсы, отказ от соблюдения рекомендуемых возрастных кратности и концентраций непозволительны. Несмотря на уже имеющуюся доказательную базу, требуются дальнейшие, еще более крупные, исследования по оптимизации применения назальных деконгестантов.

Литература/References

- Stewart M, Ferguson BJ, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 37–45.
- Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 47–57.
- Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. *Доктор.ру*. 2011; 6 (65): 17–23. / Lopatin A.S. Nazal'nye dekonjestanty: starye preparaty i novye formy. *Doktor.ru*. 2011; 6 (65): 17–23. [in Russian]
- <http://www.imshealth.com>
- Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R et al. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child* 2015. pii: archdischild-2014-307224
- <http://glav-otolar/documents>
- Лопатин А.С. Ринит. М.: Литтерра, 2010. / Lopatin A.S. Rinit. M.: Litterra, 2010. [in Russian]
- Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD007909.
- Coleman C, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001727.
- Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD003423.
- Hofmann T, Wolf G, Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (9): 564–7.
- Mickenhagen A, Siefer O, Neugebauer P, Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells. *Laryngorhinootologie* 2008; 87 (1): 30–8.
- Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996; 106 (5. Pt 1): 605–9.
- Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M. Ultrastructural changes in human nasal mucosa in rhinitis medicamentosa. *HNO* 2006; 54 (10): 742–8.
- Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Артемьев М.Е. и др. Консервативное лечение химического повреждения. *Медицинский совет*. 2013; 3: 63–4. / Kunel'skaia N.L., Tsarapkin G.Iu., Artem'ev M.E. i dr. Konservativnoe lechenie khimicheskogo povrezhdeniia. *Meditinskii sovet*. 2013; 3: 63–4. [in Russian]
- Proctor DW, Adams GK. Physiology and pharmacology of nasal function and mucous secretion. *Pharmacol Ther Bull* 1976; 2: 493–509.
- Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C et al. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 541–3.
- Wenzel S, Sagowski C, Laux G et al. Course and therapy of intoxication with imidazole derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68 (7): 979–83.
- Калашникова О.В., Челпаченко О.Е. Клинико-лабораторная характеристика отравлений топическими деконгестантами у детей. *Вестн. ОГУ*. 2013; 9 (158): 96–9. / Kalashnikova O.V., Chelpachenko O.E. Kliniko-laboratornaia kharakteristika otravlenii topicheskimi dekonjestantami u detei. *Vestn. OGU*. 2013; 9 (158): 96–9. [in Russian]
- Hosemann W, Göde U, Länger F, Wigand ME. Experimental studies of wound healing in the paranasal sinuses. II. Spontaneous wound healing and drug effects in a standardized wound model. *HNO* 1991; 39 (2): 48–54.
- Hosemann W, Wigand ME, Göde U et al. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248 (7): 390–4.
- Verse T, Klöcker N, Riedel F et al. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *HNO* 2004; 52 (7): 611–5.
- Klocker N, Verse T, Rudolph P. The protective effect of dexpanthenol in nasal sprays and ciliary-toxic studies in vitro. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (3): 177–82.
- Klocker N, Rudolph P, Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effect of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro. *Am J Rhinol* 2004; 18 (5): 315–20.
- Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Advance in therapy of acute rhinitis – comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (4): 266–71.
- Jagade Mahan V, Langade Deepak G, Pophale Rupesh R, Prabhu Arun. Oxymetazolin and dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 60: 393–7.
- Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie* 1998; 77 (9): 506–12.
- Kehrl W, Sonnemann U. Improving wound healing after nose surgery by combined flvinstriation of xylometazoline and dexpanthenol. *Laryngorhinootologie* 2000; 79 (3): 151–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Поляков Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. детским отд-нием ФГБУ НКЦО. E-mail: child.lor@yandex.ru