

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА

А. А. Свистунов — ГБОУ ВПО Московский ГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Научно-исследовательский институт фармациологии, директор, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Мареев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой оториноларингологии, профессор, доктор медицинских наук; **Г. О. Мареев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра оториноларингологии, ассистент, кандидат медицинских наук; **И. С. Букреев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра оториноларингологии, заочный аспирант.

EFFECTS OF INTRANASAL MEDICINES ON MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW OF NASAL CAVITY

A. A. Svistunov — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Director of Scientific Research Institute of Pharmacy, Professor, Doctor of Medical Science; **O. V. Mareev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Otorhinolaryngology, Professor, Doctor of Medical Science; **G. O. Mareev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Otorhinolaryngology, Assistant, Candidate of Medical Science; **I. S. Bukreev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Otorhinolaryngology, Post-graduate.

Дата поступления — 30.08.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Свистунов А. А., Мареев О. В., Мареев Г. О., Букреев И. С. Влияние различных интраназальных лекарственных средств на микроциркуляторное русло слизистой оболочки полости носа // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 791–794.

Описывается способ исследования микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости носа при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. *Цель:* изучить воздействие различных интраназальных лекарственных средств (вазоконстрикторы-деконгестанты, солевые растворы для ирригационной терапии, топические кортикостероиды). *Результаты.* Показано, что наиболее выраженным сосудосуживающим эффектом обладают интраназальные деконгестанты, им же присуще наибольшее число негативных эффектов при воздействии на слизистую оболочку полости носа. Прочие препараты не вызывают тахифилаксии и оказывают сравнительно небольшое влияние на мукоцилиарный клиренс, что дает возможность рекомендовать их к более широкому применению в оториноларингологии.

Ключевые слова: интраназальные лекарственные препараты, микроциркуляция полости носа, лазерная доплеровская флоуметрия.

Svistunov A. A., Mareev O. V., Mareev G. O., Bukreev I. S. Effects of intranasal medicines on microcirculatory blood flow of nasal cavity // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 791–794.

The article describes the new method of assessment of microcirculatory blood perfusion and introduction of this method into the study of intranasal drugs effects on mucosal blood flow in the nasal cavity. The research work presents some different groups of drugs — decongestants, physical solutions for irrigation therapy and local corticosteroids. It has been revealed that intranasal decongestants have a significant effect on the intranasal blood flow, but their intake affects the mucosal membrane of the nasal cavity. Other drugs have not shown such negative effects and have not caused tachyphylaxis. Therefore these medicines may be recommended for more common use in ENT-practice.

Key words: intranasal medicines, nasal microcirculation, laser Doppler flowmetry.

Введение. В современной клинической практике врачи-оториноларингологи используют значительное число препаратов, вводимых интраназально и оказывающих преимущественно местное воздействие на слизистую оболочку полости носа. Однако действие подобных интраназальных средств в клинической фармакологии изучается обычно без учета их влияния на микрососудистое русло полости носа. Одной из современных методик контроля за состоянием микроциркуляторного русла полости носа является лазерная доплеровская флоуметрия [1].

Цель: изучение влияния местных препаратов на микроциркуляторное русло слизистой оболочки полости носа с использованием лазерной доплеровской флоуметрии.

Методы. Для исследования нами применена лазерная доплеровская установка оригинальной

конструкции на базе сертифицированного для применения в оториноларингологии терапевтического лазерного аппарата [2]. Нами изучены базовые показатели флоуметрии — спектральные моменты: нулевой спектральный момент M_0 , прямо пропорциональный концентрации движущихся частиц в объеме ткани; первый спектральный момент M_1 , прямо пропорциональный среднеквадратичной скорости движения эритроцитов, умноженной на среднее число эритроцитов в исследуемом объеме; первый взвешенный (нормированный) спектральный момент M_n (средняя перфузия ткани).

Оценка микроциркуляторного кровотока полости носа проводилась по следующей методике [3]. За несколько часов до исследования исключалось курение и прием вазоактивных веществ. В течение 15 мин перед началом исследования пациент находился в спокойном состоянии. Обследуемый усаживался на стул, подбородок прижимал к оголовью целевой лампы. При помощи носового зеркала рас-

Ответственный автор — Букреев Игорь Сергеевич.

Адрес: г. Саратов, ул. Вольская д.20, кв. 27.

Тел.: +79873065765.

E-mail: igor-bukreev@yandex.ru

ширялось преддверие носа, луч лазера флоуметра фокусировался на переднем конце нижней носовой раковины и регистрировались показания прибора в течение 1 мин. Кроме того, все обследованные подвергались проведению ринопневмометрии и исследованию мукоцилиарного клиренса по общепринятым методикам.

Для выявления реакции микроциркуляторного русла в длительном промежутке времени на применение различных интраназальных средств нами было обследовано 90 ринологически здоровых лиц. Возраст обследованных 20–27 лет, среди них 35 мужчин и 55 женщин. Обследуемые были объединены в 3 группы по 30 человек, согласно основным группам исследуемых лекарственных интраназальных препаратов: 1) вазоконстрикторы-деконгестанты — адреналина гидрохлорид 0,1%; «тизин» (*Tetryzoline*); «галазолин» (*Xylometazoline*); «риностоп» (*Xylometazoline*); 2) солевые растворы для ирригационной терапии — «физиомер», «аква марис»; 3) топические кортикостероиды — «фликсоназе» (*Fluticasone*); «тафен назаль» (*Budesonide*); «альдецин» (*Beclometasone*).

Результаты. Базовые показатели микроциркуляции в контрольных группах сходны с показателями, полученными другими авторами [4, 5]. При анализе результатов однократного применения интраназальных деконгестантов нами выявлено, что происходящие в микроциркуляторном русле изменения по типу выраженного вазоспазма достаточно быстро сменяются явлениями возвращения микроциркуляторного кровотока к нормальному уровню и даже сменяются явлениями увеличения микроциркуляторного кровотока после первоначального микрососудистого спазма (рис. 1 А). Однако при этом, по данным как субъективного обследования и ощущений, так и ринопневмометрии, носовое дыхание несколько улучшается на 5–10 мин обследования, что, очевидно, связано с изменением состояния самой слизистой оболочки и ее межклеточного вещества после эпизодического уменьшения притока крови. При применении сосудосуживающих препаратов происходит значительное ухудшение мукоцилиарного транспорта — его время увеличивается более чем в два раза.

Наиболее выраженным из всех вазоконстрикторов-деконгестантов оказался «галазолин». Наиболее быстро по времени возникновения отмечался

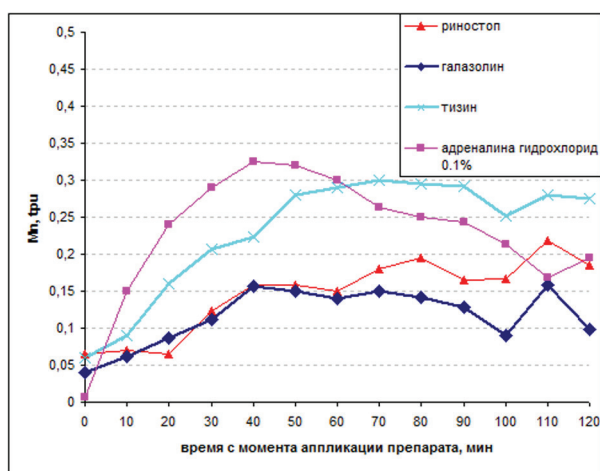
вазоспастический эффект от применения препарата «риностоп», что, видимо, связано в значительной мере с формой его доставки (назальной спрей). Увеличение микроциркуляторного кровотока после первоначального микрососудистого спазма особенно заметно при исследовании действия адреналина гидрохлорида 0,1%.

Средства интраназальной ирригационной терапии (солевых растворов) на микроциркуляторный кровоток слизистой оболочки полости носа практически не влияют, нами не было обнаружено значимых различий в уровне кровотока до и после применения препаратов (рис. 1 Б). Данные ринопневмометрии при применении этих препаратов также не имеют значимых отличий. Однако некоторые больные отметили субъективное улучшение носового дыхания, неподтвержденное, впрочем, при ринопневмометрии, что позволяет считать это «плацебо-эффектом». При исследовании мукоцилиарного транспорта значимых изменений также обнаружено не было.

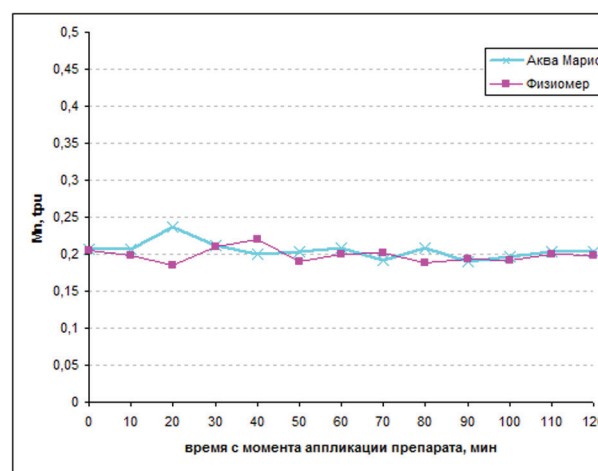
При применении солевых растворов нами отмечено статистически незначимое, но имеющееся на всех флоуметрических кривых изменение микроциркуляторного кровотока в первые минуты после применения препарата. Описанные явления могут быть объяснены раздражающим механическим действием струи при применении назального спрея.

При однократном применении топических кортикостероидов нами не было обнаружено значительного изменения микроциркуляторного кровотока. Отмечено лишь некоторое статистически незначимое снижение микроциркуляторного кровотока по всем параметрам. Субъективно лишь незначительное число пациентов в случае применения топических кортикостероидов отметили улучшение носового дыхания, практически не подтвержденное данными ринопневмометрии (различия статистически недостоверны). Мукоцилиарный клиренс несколько уменьшился, однако это различие также статистически незначимо.

Обсуждение. При исследовании длительного применения интраназальных препаратов обнаружено, что применение интраназальных деконгестантов не только в значительной мере угнетает мукоцилиарный транспорт [6–8], но и приводит к постепенному увеличению измеряемого нами параметра микроциркуляторного кровотока M_0 , отвечающего за объ-



А)



Б)

Рис. 1. Сравнение результатов измерений тканевой перфузии M_p в микроциркуляторном кровотоке у ринологически нормальных лиц при интраназальной однократной аппликации различных препаратов: А — при применении сосудосуживающих средств; Б — при применении средств для ирригационной терапии полости носа

ем перемещающихся по микрососудистому руслу красных кровяных тел, что происходит наряду со снижением M_1 , отвечающего за скорость кровотока, при этом интегральный показатель — тканевая перфузия уменьшается. Это может быть расценено как проявление начинающейся тахифилаксии к интраназальному деконгестанту. Указанные явления, по нашим исследованиям, отмечаются уже на 3–5-е сутки с момента постоянного применения препарата. Следовательно, сроки развития тахифилаксии и изменений в микрососудистом русле, а в дальнейшем и в слизистой оболочке полости носа, характерных для лекарственного ринита, более ранние, чем это известно из литературы. Хотя ранее предполагалась возможность формирования фундамента будущих изменений в слизистой оболочке микроциркуляторного русла в столь ранние сроки, до сих пор не было реально исследовано состояние микроциркуляторного русла с разделением выявлением относительных параметров микроциркуляторного кровотока. В связи с этим необходима коррекция сроков применения интраназальных деконгестантов в соответствии с новыми данными, уменьшение их бесконтрольного пользования, возможно, в будущем введение врачебного контроля, в том числе и за состоянием микроциркуляторного русла полости носа для предотвращения подобных явлений.

Прочие группы интраназальных препаратов практически не оказывают значимого влияния на микроциркуляторный кровоток в полости носа. Незначительно улучшается мукоцилиарный клиренс, что статистически недостоверно, хотя многие авторы отмечают положительное влияние на время мукоцилиарного транспорта как солевых растворов [8–10], так и топических кортикостероидов [5, 11]. Показатели ринопневмометрии также свидетельствуют лишь о незначительном улучшении носового дыхания, хотя возможно, что применение более точных современных методов исследования аэродинамики полости носа позволит получить больше информации о ее состоянии [10].

Из результатов наших исследований можно сделать вывод, что влияние топических глюкокортикоидных препаратов на слизистую оболочку, в частности уменьшение ее отека и улучшение носового дыхания, реализуется не через микроциркуляторное русло. Субъективные ощущения показывают, что улучшение носового дыхания при применении топических кортикостероидов происходит, но не у всех лиц, а лишь у некоторых (что может быть объяснено отсутствием патологических изменений слизистой оболочки, возможно, субъективный эффект от их применения был бы большим при наличии заболеваний полости носа, сопровождающихся отеком, нарушением мукоцилиарного клиренса). Как известно, основной механизм действия топических кортикостероидов связан с оказанием противовоспалительного, противоотечного и противоаллергического действия. Эти препараты подавляют пролиферацию и деятельность тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов; уменьшается выработка медиаторов воспаления и ряда биологически активных веществ. Все это влияет на состояние непосредственно слизистой оболочки (а не опосредованно, через микроциркуляторное русло), на состояние ее межклеточного компонента. Изложенные выводы находят подтверждение в современной отечественной и зарубежной литературе [6].

Заключение. Таким образом, хотя интраназальные деконгестанты и улучшают субъективно и объективно носовое дыхание, однако они способствуют быстрому развитию пагубных изменений в микроциркуляторном русле и мукоцилиарном транспорте, которые в дальнейшем могут ухудшать состояние больных, использующих эти средства, сводя на нет достигнутые преимущества в субъективном состоянии и улучшении вентиляционной функции носа. Ирригационная терапия не нарушает функционального состояния микроциркуляторного русла, способствует очищению полости носа и улучшению мукоцилиарного клиренса. Следовательно, эти препараты наиболее предпочтительны при лечении различной патологии полости носа и околоносовых пазух (особенно при ведении послеоперационного периода у ринологических больных).

Библиографический список

1. Шемпелев О. А., Лопатин А. С. Влияние препарата Синуфорте на микроциркуляцию крови в слизистой оболочке полости носа // Российская ринология. 2007. № 2. С. 71–72.
2. Мареев О. В., Мареев Г. О., Федосов И. В. Использование лазера для определения объемной скорости кровотока в лор-органах // Новые технологии в медицине: сб. тр. Саратов, 2001. С. 170–171.
3. Мареев О. В., Луцевич С. И., Мареев Г. О. Исследование микроциркуляции слизистой носа с помощью бесконтактной лазерной доплеровской флоуметрии // Российская ринология. 2006. № 2. С. 23–24.
4. Анютин Р. Г., Ивкина С. В., Апраксин М. А. Нормативные значения параметров микроциркуляции крови в слизистой оболочке полости носа и ротоглотки по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008. № 3. С. 23–27.
5. Grudemo H., Juto J. E. Rhinostereometry and laser Doppler flowmetry in human nasal mucosa: changes in congestion and microcirculation during intranasal histamine challenge // ORL J. Otolaryngol. Relat. Spec. 1997. № 59. P. 50–56.
6. Grudemo H., Juto J. E. Studies of spontaneous fluctuations in congestion and nasal mucosal microcirculation and the effects of oxymetazoline using rhinostereometry and micromanipulator-guided laser-doppler flowmetry // Amer. J. Rhinol. 1999. № 13. P. 1–6.
7. Graf P., Juto J. E. Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stuffiness during long-term use of vasoconstrictors // J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1994. № 56. P. 334–339.
8. Graf P., Juto J. E. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling // Rhinology. 1995. № 33. P. 14–17.
9. Васина Л. А., Карабаева Г. С. Влияние препарата аквамарис на цилиарную активность мерцательных клеток слизистой оболочки носа у больных полипозным риносинуситом // Кремлевская медицина: клинический вестник. 2008. № 1. С. 13–15.
10. Лопатин А. С. Ирригационная терапия в ринологии // Российская ринология. 2004. № 3. С. 25–30.
11. Крамной А. И., Державина Л. Л., Козлов В. С. Влияние топических кортикостероидов на двигательную активность цилиарного аппарата и время мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа // Российская ринология. 2006. № 2. С. 23–24.

Tranlit

1. Shempelev O. A., Lopatin A. S. Vlijanie preparata Sinuforte na mikrocirkuljaciju krvi v slizistoj obolochke polosti nosa // Rossijskaja rinologija. 2007. № 2. С. 71–72.
2. Mareev O. V., Mareev G. O., Fedosov I. V. Ispol'zovanie lazera dlja opredelenija ob'emnoj skorosti krovotoka v lor-organah // Novye tehnologii v medicine: sb. tr. Saratov, 2001. S. 170–171.
3. Mareev O. V., Lucevich S. I., Mareev G. O. Issledovanie mikrocirkuljacii slizistoj nosa s pomow'ju beskontaktnoj lazernoj dopplerovskoj floumetrii // Rossijskaja rinologija. 2006. № 2. S. 23–24.

4. Anjutin R.G., Ivkina S. V., Apraksin M.A. Normativnye znachenija parametrov mikrocirkuljacii krovi v slizistoj obolochke polosti nosa i rotoglotki po dannym lazernoj dopplerovskoj floumetrii // Regionarnoe krovoobrawenie i mikrocirkuljacija. 2008. № 3. S. 23–27.
5. Grudemo H., Juto J.E. Rhinostereometry and laser Doppler flowmetry in human nasal mucosa: changes in congestion and microcirculation during intranasal histamine challenge // ORL J. Otolaryngol. Relat. Spec. 1997. № 59. R. 50–56.
6. Grudemo H., Juto J.E. Studies of spontaneous fluctuations in congestion and nasal mucosal microcirculation and the effects of oxymetazoline using rhinostereometry and micromanipulator guided laser-doppler flowmetry // Amer.J. Rhinol. 1999. № 13. R. 1–6.
7. Graf P., Juto J.E. Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stuffiness during long-term use of vasoconstrictors // J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1994. № 56. R. 334–339.
8. Graf P., Juto J.E. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling // Rhinology. 1995. № 33. R. 14–17.
9. Vasina L.A., Karabaeva G.S. Vlijanie preparata akva-maris na ciliarnuju aktivnost' mercatel'nyh kletok slizistoj obolochki nosa u bol'nyh polipoznym rinosinusitom // Kremlevskaja medicina: klinicheskij vestnik. 2008. № 1. S. 13–15.
10. Lopatin A.S. Irrigacionnaja terapija v rinologii // Rossijskaja rinologija. 2004. № 3. S. 25–30.
11. Kramnoj A.I., Derzhavina L.L., Kozlov B.C. Vlijanie topicheskikh kortikosteroidov na dvigatel'nuju aktivnost' ciliarnogo apparata i vremja mukociliarnogo transporta slizistoj obolochki polosti nosa // Rossijskaja rinologija. 2006. № 2. S. 23–24.