

# НАЗАЛЬНЫЕ СОЛЕВЫЕ РАСТВОРЫ: МОЖЕТ ЛИ ЕЖЕДНЕВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЗАМЕНИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ ВРАЧА?

■ Джордж Булле  
■ Дегенхард Маркс

Aptar  
pharma

2012  
pharmtech  
26-29 ноября 2012 - Москва, ВВЦ  
Стенд E119

## ВВЕДЕНИЕ

**М**дея использования назальных солевых растворов для промывания носовой полости, уменьшения застойных явлений и увлажнения слизистой оболочки зародилась еще в индийских традициях аюрведической медицины. Именно тогда был изобретен знаменитый нети-пот (Neti pot — сосуд для промывания носа): этот чайничек используется для вливания в носовую полость от 250 до 500 мл теплого солевого раствора с целью удаления густой носовой слизи. Данная процедура равнозначна самому настоящему назальному лаважу или промыванию носовой полости, во время которого раствор доходит до носовых пазух, и рекомендована при хроническом риносинусите. На другом конце спектра устройств для введения солевых растворов, если рассматривать их объем, находятся назальные флаконы-капельницы и помпы-распылители, доставляющие ориентировочно 50 мкл с каждой каплей и 100—140 мкл при каждом распылении. Они используются для увлажнения слизистой оболочки носовой полости. Такое увлажнение снимает застой в слизистой оболочке на фоне простуды и защищает слизистую оболочку в сухой среде (например, в офисах с кондиционированием воздуха). В данном обзоре обсуждается польза применения назальных солевых растворов и ассортимент представленных на рынке устройств, предназначенных для введения в носовую полость.

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О НАЗАЛЬНЫХ СОЛЕВЫХ РАСТВОРАХ

В состоянии покоя взрослый человек вдыхает и выдыхает около 10 000 л воздуха в сутки. Человек создан природой как существо с носовым дыханием. Это значит, что воздух поступает в организм через носовую полость, где он нагревается и увлажняется до относительной влажности, близкой к 100%. Здесь задерживаются частицы пыли и микробы, которые связываются слоем слизи. Носовая слизь непрерывно обновляется, а

благодаря механизмам мукоцилиарного клиренса перемещается в сторону глотки, где проглатывается. Это очень эффективный механизм, препятствующий поступлению пыли и микробов в нижние дыхательные пути. Кроме того, это сбалансированная система, нарушения которой, например, из-за избыточной выработки слизи, отека слизистой оболочки, носовых полипов или инородных частиц, быстро становятся заметными. Поэтому если вы замечаете свое дыхание (например, вследствие закупорки носовых ходов), это, скорее всего, свидетельствует о каких-либо отклонениях и требует консультации врача. Но как же может помочь солевой раствор?

Активность назального солевого раствора в носовой полости объясняется, по большей части, физиологическим действием. Солевой раствор выводит избыток слизи и улучшает мукоцилиарный клиренс. Это сопровождается облегчением носового дыхания при острых инфекциях верхних дыхательных путей, включая простуду и риносинусит [лит: Kassel et al. 2010]. Согласно классификации ЕС, назальный солевой раствор является изделием медицинского назначения, которое должно содержать маркировку CE на готовом продукте. Помимо упомянутых очищающих свойств, раствор обладает и другими полезными характеристиками, связанными с входящими в состав морской воды микроэлементами и добавками минералов в «обогащенных водах». В нескольких клинических исследованиях было показано, что профилактическое применение увлажняющих назальных спреев сокращает число вирусных инфекций при условии их регулярного применения [лит: Tano and Tano, 2004]. Механизмы этого наблюдения остаются неясны, однако регулярное применение спреев на основе солевого раствора препятствует высыханию слизистой оболочки и поддерживает вышеописанные естественные механизмы защиты. Также нельзя забывать о роли микроэлементов. Назальный солевой раствор снижает отек слизистой оболочки носовой полости и поэтому рекомендован в качестве назального деконге-

станта на фоне отека инфекционной или аллергической природы (сенная лихорадка). Интраназальное введение небольших объемов солевого раствора в форме капель (особенно детям раннего возраста) или спрея приводит к разбавлению вязкой слизи, что может оказаться достаточным для оптимизации или возобновления механизмов мукоцилиарного клиренса. Введение солевого раствора в большем объеме фактически приводит к вымыванию большей части носовой слизи и клеточного детрита из носовой полости. Эта процедура рекомендована при хроническом риносинусите [лит: Hauptman and Ryan MW, 2007].

Существуют различные варианты солевых растворов, отличающиеся концентрацией основного компонента — хлорида натрия. 0,9%-й раствор называется физиологическим, так как его осмотическое давление равно осмотическому давлению крови человека (~300 мосм/л). Стерильный физиологический раствор может вводиться внутривенно без повреждения клеток крови или сдвига водно-солевого баланса организма. Растворы с более высокими концентрациями, до 2,5—3% (~1 осм/л), называются гипертоническими. В практике используются их противозастойное действие, основанное на осмотическом эффекте. Однако растворы с очень высокой концентрацией могут раздражать слизистую оболочку носовой полости. Морская вода является достойной альтернативой благодаря широкому спектру биодоступных элементов. Желаемая осмолярность раствора может быть достигнута путем разведения, так как морская вода часто имеет высокую соленость. Еще одним известным продуктом для промывания носовой полости является так называемый раствор Рингера: это изотонический солевой раствор с добавкой бикарбоната или лактата для буферизации pH. Клинические исследования влияния солевых растворов различной концентрации на снятие симптомов у пациентов с хроническим риносинуситом не очень убедительны. Конечный потребитель сам выбирает подходящий раствор с учетом необходимых осмотических характеристик.

## КАК ВВОДИТЬ СОЛЕВОЙ РАСТВОР В НОС

### 1. НЕТИ-ПОТ И МЯГКИЕ ФЛАКОНЫ БОЛЬШОГО ОБЪЕМА

Существует множество способов введения солевого раствора в нос. Одним из самых старых устройств для ополаскивания или промывания носовой полости является нети-пот. Чайничек заполняется теплым солевым раствором, после чего его содержимое вливается в одну ноздрию, а вытекает через другую. Сравнительно большой объем раствора объясняет вымывание носовой слизи и клеточного детрита из носовой полости. Кроме того, раствор достигает отверстий околоносовых пазух. Техника кажется простой, однако процедура требует некоторой сноровки и может быть неприятной. Данная методика рекомендуется врачами в качестве эффективного способа снятия симптомов риносинусита. В то же время, в нескольких клинических исследованиях было предположено, что слишком интенсивное применение нети-пота ведет к повышению частоты бактериальных и вирусных инфекций. Согласно результатам исследования, представленного на ежегодном научном заседании ACAAI (American College of Allergy, Asthma & Immunology — Американская коллегия аллергологов, астмологов и иммунологов) в 2009 году, ежедневное ополаскивание носовой полости солевым раствором на протяжении длительного времени при рецидивирующем риносинусите сопровождается повышением частоты острых инфекций на 60%. Готовые к употреблению солевые растворы обходятся дорого в связи с большим объемом устройства для их введения (нетти-пота). Экономически выгодной альтернативой являются расфасованные концентраты или солевые растворы самостоятельного приготовления, при применении которых сохраняется небольшой риск развития микробных инфекций в результате несоблюдения гигиенических норм.

Объемные мягкие флаконы, используемые для инстилляций в носовую полость больших объемов солевого раствора, опять же с целью постоянного промывания, основаны на принципе «низкого положительного давления» и сходны с нетти-потом.



Нетти-пот: знаменитое устройство, которое используется для промывания носовой полости теплым солевым раствором (слева), мерная ложка для соли и два различных типа мягких флаконов (устройства низкого давления) (справа)

### 2. НАЗАЛЬНЫЕ ФЛАКОНЫ-КАПЕЛЬНИЦЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Назальные солевые растворы используются для очищения или освобождения заложенных носовых ходов у детей младшего возраста, что сопровождается снижением частоты осложнений инфекций верхних дыхательных путей. Некоторые родители и врачи с неохотой используют лекарственные препараты с действующим веществом, например, ксилометазолин, в этой возрастной группе. Капли или спреи на основе солевого раствора отлично справляются с восстановлением нормального носового дыхания у маленьких пациентов. С этой целью широко используются монодозовые флаконы-капельницы с солевым раствором без консервантов, производимые по технологии выдув — наполнение — запайка. Также распространены мягкие флаконы или флаконы с пипетками. С точки зрения упаковки, такое простое устройство достаточно просто в употреблении, однако не соответствует наивысшим гигиеническим нормам, так как возможно случайное попадание слизи во флакон. По этой причине в многодозовые флаконы часто добавляются консерванты (например, бензалкония хлорид, БАХ).



Монодозовые флаконы, произведенные по технологии выдув — наполнение — запайка, с солевым раствором без консервантов для детей младшего и старшего возраста

## 3. НАЗАЛЬНЫЕ СПРЕИ ДЛЯ УВЛАЖНЕНИЯ

На рынке представлен широкий ассортимент назальных спреев на основе солевого раствора. Их достаточно небольшой размер упаковки (20—30 мл) очень удобен для применения на ходу. Получаемая доза обычно составляет 50—140 мкл на одно нажатие, а продукт представляет собой физиологический или гипертонический солевой раствор, который может содержать добавки минералов или экстрактов трав для конкретных показаний. В продаже имеются как продукты с консервантами, так и без них. В первом случае в солевой раствор добавляется бензалкония хлорид, препятствующий распространению бактерий по содержимому флакона. Хорошо известны используемые для рецептур с консервантом дозировочные насосы, обладающие доказанной эффективностью. Такие насосы-распылители имеют насадку с открытой вихревой камерой, поэтому характеризуются остаточным риском попадания небольшого количества носовой слизи во флакон. Консерванты нужны для поддержания уровня чистоты продукта в безопасных пределах. Необходимо отметить, что консервант в составе солевого раствора или сам солевой раствор не могут обезвредить вирусы и бактерии в носовой полости. Однако некоторые опасения у конечных потребителей вызывает высокая частота местных побочных эффектов, связанных с консервантами. Споры по этому вопросу не прекращаются, а результаты опубликованных доклинических и клинических исследований не всегда согласованы. Краткосрочное применение рецептур с низким содержанием консервантов переносится хорошо, однако при долгосрочном применении могут развиваться серьезные воспалительные реакции, связанные с консервантами. Это могут быть реакции по типу химического раздражения, реакции гиперреактивности и истинные аллергические реакции [лит: Hong and Bilory, 2009]. В 2003 году регулятивный орган Германии BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte — Федеральный институт лекарственных средств и медицинской продукции) провел обзор применения БАХ в составе рецептур назальных спреев [лит: BfArM notice, 2003], по результатам которого для интраназального введения было рекомендовано использование бесконсервантных рецептур. По этой причине началось активная разработка высокотехнологичных бесконсервантных систем, PFS (Preservative-Free Systems — бесконсервантная система), которая оказалась успешной. На сегодняшний день PFS-помпы являются одной из передовых технологий изготовления увлажняющих назальных спреев.



Классическая серия: слева трехмерная модель помпы назального спрея на основе рецептур с консервантом, вкладыш и шаровой клапан выделены синим цветом. Посередине: изображено движение солевого раствора (синяя стрелка) после активации помпы из трубки подачи через дозировочную камеру и насадку. Красной стрелкой указано движение продувочного воздуха. В обоих путях циркуляции системы не предусмотрено мер предотвращения бактериальной контаминации

Очевидно, что отверстие системы распылителя характеризуется значительным риском контаминации, так как оно контактирует с инфицированной носовой слизью. В некоторых выведенных на рынок системах используется олигодинамическая активность серебряной проволоки в открытой верхушке насадки, пружины с серебряным покрытием и насосного шарика [лит: Gro, 2000]. Эти компоненты выделяют ионы серебра в солевой раствор, который находится внутри насадки в периоды между впрыскиваниями. Системы способны длительно поддерживать концентрацию микроорганизмов на низком уровне в периоды между применением раствора, даже при погружении верхушки насадки в бактериально зараженную среду [лит: Bagel and Wiedemann, 2004]. Антисептические свойства ионов серебра используются повсеместно, даже в раневых повязках — такое применение безопасно, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось.

Самые последние бесконсервантные системы основаны на чисто механическом принципе работы. Одним из технических решений предотвращения контаминации через открытое отверстие является «технология запайки верхушки». Под отверстием верхушки насадки располагается пружинный клапан, который не дает носовой слизи попасть во флакон и, соответственно, препятствует микробному заражению системы. В состоянии покоя отверстие «запаявается». Запайка верхушки насадки обеспечивает закрытие системы вплоть до достижения заданного давления (для назальных спреев — выше 3 бар) после ее активации. Система открывается, происходит передвижение солевого раствора через отверстие под действием более высокого да-

вления, чем необходимо для открытия клапана. После снижения давления по завершении активации, запайка верхушки приводит к немедленному закрытию отверстия благодаря движению наружу, что препятствует попаданию носовой слизи в систему.

Если система не уравнивается, в результате применения продукта давление в ней постепенно падает. С целью предотвращения контаминации продукта продувочным воздухом используются различные технические решения. Одно из них заключается в стерильной фильтрации продувочного воздуха с помощью встроенных фильтров или фильтрующих прокладок. Также используются так называемые «застойные» системы. Дизайн насосов обеспечивает непроницаемость системы для воздуха, что объясняет понижение давления в системе до 300 мбар в при применении флакона.

На сегодняшний день многодозовые бесконсервантные системы, основанные на продвинутой и доказанной технологии, являются реальной альтернативой рецептурам с консервантами.



Freepod: пример невентилируемой («застойной») системы, изготовленной по технологии запайки верхушки (синий цвет в трехмерной модели), для спреев на основе солевого раствора без консервантов

Независимо от используемой технологии, все системы максимально эффективно функционируют в вертикальном положении, когда трубка подачи погружена в содержимое флакона. Самостоятельное применение устройств не вызывает каких-либо затруднений. Однако в отдельных случаях оказывающие уход лица сталкиваются с трудностями при введении продукта лежащим пациентам, грудничкам или детям младшего возраста. С этой целью используются специальные спроектированные помпы или контейнеры (например, системы со спадающими мешками), позволяющие распылять продукт в любом положении контейнера (так называемые помповые системы с углом поворота 360°). В этом

контексте нельзя не упомянуть систему распыления под любым углом, так называемый клапанный мешок (КМ).



APF: основные характеристики назальных систем для спреев на основе солевого раствора без консервантов включают применение технологии запайки верхушки и стерильной фильтрации продувочного воздуха

#### 4. КМ

Система клапанного мешка состоит из непрерывного клапана аэрозоля, соединенного с приваренным к нему мешком. Мешок помещается в корпус, изготавливаемый, в большинстве случаев, из алюминия. Крепежная чашка закрывает флакон, удерживает клапан и насадку. До заполнения продуктом в контейнере нагнетается давление с помощью газовой установки под крепежной чашкой, что обеспечивает поступление сжатого воздуха или азота в пространство между мешком и корпусом. После этого в мешок через клапан подается продукт. Нажатие на назальную насадку приводит к высвобождению солевого раствора под действием давления, создаваемого сжатым воздухом при сдавливании мешка. Важно понимать, что сжатый воздух никогда не контактирует с доставляемым продуктом. Система КМ имеет множество преимуществ для конечного потребителя, включая полное опорожнение и возможность использования под любым углом. Более того, система не требует насосной подачи, а входящий в ее состав непрерывный клапан позволяет определить количество продукта, необходимое для каждой активации. В зависимости от типа назальной насадки, продукт распыляется в форме туманного облака или струи различной интенсивности, с помощью которых очищается/орошается носовая полость. Размеры мешков для назального солевого раствора разнятся в пределах 30—200 мл. Система представляет устройства с углом поворота 360°: она работает в любом положении, независимо от остаточного уровня продукта. Кроме того, технология КМ относится к разряду бесконсервантных (PFS) и не оказывает неблагоприятного воздействия на окружающую среду, что объясняется применением сжатого воздуха, а не токсичного газа-вытеснителя. То же верно и для аэрозольных алюминиевых контейнеров, которые могут быть легко переработаны.

#### Основные компоненты системы КМ



- Назальная насадка, размещенная на 1-дюймовом клапане без штока
- Алюминиевый корпус с высоким сопротивлением давлению (18 бар)
- Сжатый воздух/азот между мешком и корпусом (40% полного объема)
- Продукт в мешке (60% полного объема)

#### Система КМ: назальные спреи на основе солевого раствора, изготовленные по технологии КМ

На рынке представлены аналогичные устройства, реализованные с помощью различных материалов и дизайна мешков, а также систем низкого давления. Например, система низкого давления POWER ASSEMBLY (ATMOS) использует силу резинового шланга вокруг гибкого мешка специального дизайна. Другая система (например, NOATECH® flexpack) разработана на основе гибкого мешка из силикона. При заполнении продуктом силиконовый мешок приобретает силу натяжения, достаточную для дозирования содержимого контейнера с помощью насадки, соединенной с клапаном. Желаемую интенсивность распыления обеспечивают всевозможные вспомогательные детали. Для этих систем пластмассовые флаконы используются, главным образом, как вторичная упаковка, которая не подвергается воздействию давления. Заполнение таких устройств обычно производится с помощью цилиндрического дозатора, что схоже с КМ-системами.

#### КРАТКИЙ ОБЗОР

Современный рынок назальных солевых растворов хорошо разработан и продолжает непрерывно расти. Оба режима их применения, профилактический и лечебный, приобрели доверие не только конечных потребителей, но и экспертов фармацевтической отрасли, включая отоларингологов и ученых. Конечный потребитель на основе своих нужд сам решает, какой вариант солевого раствора ему выбрать: физиологический раствор, морскую воду или обогащенную воду. То же верно и для упаковочных технологий, охватывающих широкий спектр дозировочных систем для назальных солевых растворов. Учитывая вышесказанное, солевой раствор действительно может «заменить консультацию врача». Назальные солевые растворы, эффективные как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами, заняли прочную позицию на обширном фармацевтическом рынке. Высокий потенциал назальных солевых растворов очевиден.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Kassel JC, King D, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub2.  
Tano L and Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. Acta Otolaryngol. 2004, 124(9):1059-62  
Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9(5):447-453.  
Bescheid des Bundesinstitut fr Arzneimittel und Medizinprodukte fr benzalkoniumchlorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung in der Nase, A 37489/38186/03 Bonn, Dezember 2003  
Hauptman G and Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;137(5):815-21  
Gro D. The COMOD-System – a preservative free drug therapy against glaucoma. 321-328, in Org/Flammer (Editors): Pharmacotherapie in glaucoma, Bern 2000  
Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasal. Euro J Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004, (57): 353–358

Для получения образцов и консультаций относительно начала совместной работы просим обращаться к нашим представителям:

Петрович Игорь Леонидович, ООО «СОЛО ТРЕЙД», тел. +7 916 179 0210, i.petrovich.st@gmail.com  
Кулинич Анна, региональный менеджер по продажам в России и странах СНГ, Прибалтике, тел. +7 916 506 5139