

WYDANIE SPECJALNE • czerwiec 2006

## Regulacja nerwowo-humoralna układu naczyniowego błony śluzowej nosa i leki sympatykomimetyczne

lek. Magdalena Hamera-Słynarska



Polfa Warszawa SA



# XYLOGEL®

Żel do nosa dla dorosłych i dzieci

0,05%; 0,1%

**Ksylometazolina w żelu o potrójnym działaniu:**

- likwiduje objawy kataru
- nawilża śluzówkę nosa\*
- regeneruje nabłonek\*

**kichaj na katar!**

- w plastikowym, bezpiecznym opakowaniu
- o długotrwałym działaniu
- nie sptywa do gardła



dostępny bez recepty

**Wskazania:**

- ostre nieżyt nosa pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego • alergiczny nieżyt nosa • ostre lub przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa
- ostre zapalenie ucha środkowego - w celu udrożnienia trąbki słuchowej

\*Tarchalska-Kryńska D., Zawisza E. Protokół z badań klinicznych porównawczych preparatu Xylometazolin 0,1% i 0,05% w postaci kropli i żelu; Tarchalska-Kryńska B. i wspólnie "Ocena preparatu Allergin Żel do nosa u chorych z objawami zezyczenia w nosie" Terapię i leki, 1998, 9-12, 244-247



**Polfa Warszawa SA**

ul. Karłowicza 22/24, 01-207 Warszawa, tel. (0-22) 691 39 00, fax (0-22) 691 38 27,

www.polfawar.com.pl, e-mail: marketing@polfawar.com.pl

Informacji o leku udziela: Dział Medyczny tel. (0 22) 691 35 85, Oddział Promocji tel. (0 22) 691 38 92, fax (0 22) 691 35 59.

Dział Sprzedaży Krajowej tel. (0-22) 691 36 14, fax (0-22) 632 41 40

Przed użyciem zapoznaj się z ulotką, która zawiera wskazania, przeciwwskazania, dane dotyczące działań niepożądanych i dawkowanie oraz informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego, bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą.

---

# Regulacja nerwowo-humoralna układu naczyniowego błony śluzowej nosa i leki sympatykomimetyczne

lek. Magdalena Hamera-Słynarska

## **The neuro-humoral regulation of the mucosal blood vessels and the sympathomimetic drugs**

The nose is the first part of natural airway. The width of the nasal passages, important for airflow and conditioning, is actively regulated by nerves acting on mucosal blood vessels and glandules. Until recently, it was felt that autonomic nervous system (ANS) influences the nose simply by secreting noradrenaline at sympathetic nerve endings and acetylcholine at parasympathetic efferent nerve endings. However is known that more substances take part in neurotransmission and neuromodulation and that sensory nerves may initiate protective mucosal responses. This article recapitulates ANS function in nasal mucosa. The blood vessels of nasal mucosa have a rich sympathetic innervation, which determines vascular congestion and nasal patency. The sympathomimetic drugs affect blood vessels and act as nasal decongestants. This article describes thoroughly mechanism of action, administration and usage, as well as precautions, and adverse effects of these drugs.

### **Key words:**

autonomic nervous system, neuropeptides, nasal mucosa, sympathomimetic drugs

---

**Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie**  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Jama nosowa jest pierwszym odcinkiem naturalnej drogi oddechowej, przez którą przemieszcza się wdychane powietrze. Od prawidłowej funkcji jamy nosowej zależy możliwość jego przepływu, ogrzanie i nawilżenie, a także ochrona dróg oddechowych przed środowiskowymi czynnikami drażniącymi oraz drobnoustrojami chorobotwórczymi. Opór, który musi pokonać wdychane powietrze, w 50–70% tworzą skrzydła nosa, włosy w przedsionku nosa, zastawki i małżowiny nosowe, a także błona śluzowa pokrywająca wnętrze nosa (Krzeski 2003). Jamy nosa nie są przestrzeniami statycznymi, a ich objętość stale się zmienia. Ilość wdychanego powietrza jest regulowana w zależności od zapotrzebowania organizmu i wielokrotnie wzrasta w trakcie wysiłku. W czasie dużego wysiłku nawet osoby, które oddychają w warunkach normalnych przez nos, muszą częściowo oddychać przez usta, podobnie jak to się dzieje podczas mówienia. Upośledzona drożność jamy nosa istotnie zwiększa pracę mięśni oddechowych i może powodować zaburzenia oddychania oraz stać się przyczyną zespołu obturacyjnych bezdechów podczas snu (Naclerio 1999).

Przepływ powietrza przez jamy nosa odbywa się ze średnią prędkością 3 m/s, natomiast w obrębie nozdrzy tylnych wynosi 15 m/s. W czasie gwałtownego pociągnięcia nosem osiąga ona wartość nawet 30 m/s, co odpowiada prędkości

---

huraganu (Mygind 1998). Podczas wdechu przepływ powietrza początkowo ma charakter laminarny, a po przejściu przez zastawkę nosa zmienia się na turbulentny. Powstałe zawirowania sprzyjają lepszemu kontaktowi wdychanego powietrza z błoną śluzową pokrywającą nieregularne powierzchnie bocznej ściany jamy nosa, dzięki czemu zwiększa się szybkość wymiany ciepła i wody, wychwytywanie przez śluz cząstek zawartych w powietrzu, a także absorpcja wydychanych gazów. W wyniku powstałych zawirowań niewielka część wdychanego powietrza kieruje się również do stropu jamy nosa, gdzie w rejonie pola węchowego są odbierane bodźce zapachowe (Konno 1969, Krzeski 2003, Proetz 1953, Swift i Proctor 1977).

### UNERWIENIE JAMY NOSOWEJ

Czynnikiem decydującym o drożności nosa w warunkach fizjologicznych jest stan naczyń krwionośnych w błonie śluzowej nosa. Bogate unerwienie ściany tych naczyń zapewnia regulację przepływu krwi i adaptację do czynników zewnętrznych, co umożliwia odpowiednie ogrzewanie, nawilżanie i oczyszczanie wdychanego powietrza.

Pogląd, że autonomiczny układ nerwowy wpływa na napięcie i przepuszczalność naczyń krwionośnych, wydzielanie błony śluzowej nosa, a także rekrutację i aktywację komórek zapalnych poprzez prosty system wydzielania noradrenaliny w synapsach współczulnych i acetylocholiny w synapsach przywspółczulnych, należy uznać dzisiaj za znaczne uproszczenie. Wykazano, że również nerwy czuciowe mogą inicjować reakcje błony śluzowej poprzez proste łuki odruchowe, a także przez pobudzenie systemowych odruchów układu autonomicznego. Na zakończeniach włókien nerwowych znajdujących się w błonie śluzowej, których optymalne działanie zależy od równowagi pomiędzy układami współczulnym, przywspółczulnym i czuciowym, wydzielanych jest, oprócz noradrenaliny i acetylocholiny, wiele neurotransmiterów (**tabela 1**) (Loehrl 2005).

Włókna układu przywspółczulnego zaopatrujące błonę śluzową nosa i zatok przynosowych rozpoczynają się w jądrze ślinowym górnym, a następnie podążają w nerwie pośrednim do nerwu skalistego większego, który łączy się z nerwem skalistym głębokim w kanale skrzydłowym, tworząc nerw Widiusza. W ten sposób włókna przywspółczulne docierają do splotu skrzydłowo-podniebiennego, w którym znajduje się synapsa. Włókna postsynaptyczne wraz z gałęziami splotu sięgają gruczołów błony

śluzowej nosa i regulują ich wydzielanie, w mniejszym zaś stopniu wpływają na rozszerzanie naczyń krwionośnych. Zazwojowe włókna układu przywspółczulnego pełnią funkcję filtrów elektrycznych i integrują impulsy hamujące i stymulujące, które docierają do komórki nerwowej. Neurotransmiterami związanymi z układem przywspółczulnym są: acetylocholina, wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide* – VIP), tlenek azotu (NO), enkefaliny i somatostatyna. Acetylocholina, agonista receptorów muskarynowych, jest uwalniana z dużych komórek zazwojowych. Stymulacja receptorów muskarynowych typu trzeciego M3 powoduje wzrost wydzielania gruczołów błony śluzowej wytwarzających wydzielinę śluzową i surowiczą. Stymulacja receptorów M2 na zakończeniach włókien przedzwojowych, które są autoreceptorami hamującymi, powoduje zmniejszenie wydzielania acetylocholiny. Tlenek azotu jest neurotransmiterem, ale również jest śródnałonkowym czynnikiem rozkurczającym, ma działanie bakteriostatyczne oraz aktywuje czynność rzęsek (Djupesland i in. 2001). VIP jest silnie działającym peptydem rozszerzającym naczynia, który powoduje relaksację mięśni gładkich i stymuluje do wydzielania gruczoły błony śluzowej (Loehrl 2005). Znany jest również peptyd o podobnym, lecz nieco słabszym działaniu jak VIP – peptyd histydyno-izoleucynowy (ang. *peptide histidine isoleucine* – PHI) (Krzeski 2003 za Christofides i in. 1984). Neuropeptydy biorą udział w transmisji synaptycznej, ale różnią się od neuroprzekazników aminokwasowych i aminowych; sposób ich oddziaływania nazywa się neuromodulacją, chociaż czasem odgrywają one rolę typowego neuroprzekaznika. Neuromodulacja polega na osłabianiu lub nasilaniu transmisji w synapsie, w której neurotransmiterem jest aminokwas, amina lub inny neuropeptyd. Modulacja ta może dotyczyć presynaptycznego hamowania lub nasilania uwalniania przekaznika, a także postsynaptycznego wpływu na wrażliwość receptorów (Kostowski i Herman 2004).

Impulsy współczulne powstają w jądrze pośredniobocznym górnych segmentów piersiowych rdzenia kręgowego. Włókna przedzwojowe biegną w przednich korzeniach nerwowych do zwoju gwiazdzistego, a następnie do zwoju szyjnego górnego, w którym znajduje się synapsa. Włókna zazwojowe współtworzą splot tętnicy szyjnej, z którego następnie powstaje nerw skalisty głęboki. Jak już wspomniano, nerw skalisty głęboki łączy się z nerwem skalistym powierzchownym większym, tworząc nerw Widiusza. Włókna współczulne biegną następnie poprzez

zwój skrzydłowo-podniebienny do błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Pobudzenie tych włókien powoduje skurcz naczyń, jednak ma niewielki wpływ na wydzielanie gruczołów błony śluzowej. Neurotransmitterami układu współczulnego są: noradrenalina lub noradrenalina i neuropeptyd Y (NPY). Bierze on udział w regulacji przepływu krwi przez błonę śluzową, wydzielania jej gruczołów oraz wpływa na stan mięśniówki tchawicy i oskrzeli. Jego działanie nie jest tak silne jak noradrenaliny, jednak ma istotne znaczenie wspomagające. Jednocześnie NPY jest agonistą autoreceptorów hamujących układu współczulnego, może np. hamować ruch rzęsek, który jest stymulowany przez ten układ (Tai i Baraniuk 2002). Receptorami dla noradrenaliny są receptory alfa i beta adrenergiczne. Obecnie znamy dwa typy receptorów beta i sześć receptorów alfa. W błonie śluzowej nosa znajdują się receptory beta2, odpowiedzialne za rozszerzanie naczyń, i receptory alfa, których pobudzenie powoduje zwiększenie oporu i oporności pojemnościowej naczyń krwionośnych. Ponieważ w naczyniach błony śluzowej nosa ilościowo przeważają receptory alfa, efektem działania agonistycznego jest zmniejszenie przepływu krwi, a tym samym również oporu nosa (Loehrl 2005).

Unerwienie czuciowe nosa pochodzi od nerwu trójdzielnego. Włókna czuciowe dochodzą do naczyń, nabłonka i gruczołów. Dodatkowo, synteza na zakończeniach nerwów czuciowych neurotransmitterów, które wywierają różne efekty na błonę śluzową, pozwala na wytworzenie

odruchów aksonalnych (Canning 2002). Rola układu czuciowego polega właśnie na monitorowaniu stanu błony śluzowej nosa i inicjowaniu odruchów obronnych: kichania, kaszlu i bezdechu. Układ ten powoduje również pobudzenie odruchów układu współczulnego i przywspółczulnego oraz pośredniczy w odczuwaniu bólu. Zintegrowane odruchy biorą udział w naczyniowej, gruczołowej, nabłonkowej i zapalnej ochronie górnych dróg oddechowych (Baraniuk 2000). W czasie reakcji odruchowych uwalniane są: peptyd pochodny genu kalcytoninowego (ang. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP), peptyd uwalniający gastrynę, substancja P (SP), neurokinina A (NKA) oraz inne. Wiele związków chemicznych może stymulować powstawanie odruchów, są to np.: roztwór soli fizjologicznej, zimne i suche powietrze, histamina, alergen, nikotyna, bradykinina czy kapsaicyna (Baraniuk 1991, Baroody i in. 1994, Baraniuk i in. 1994, Kratschmer 2001). Wysiłek z błony śluzowej nosa jest najlepiej znanym skutkiem pobudzenia receptorów nocycetywnych w modelach eksperymentalnych. U ludzi natomiast pobudzenie tych receptorów wpływa na gruczoły śluzowe. Jest to proces mało poznany, ale wydaje się, że wydzielanie śluzu wzrasta w odpowiedzi na niektóre substancje, np. hipertoniczny roztwór soli fizjologicznej (Baraniuk i in. 1999). Uważa się, że mediatorem w tych przypadkach jest substancja P, która ma również działanie rozszerzające naczynia. Włókna nerwowe uwalniające substancję P znajdują się wokół gruczołów śluzowo-surowicznych, naczyń oraz

**Tab. 1. Wpływ neurotransmitterów na naczynia krwionośne i gruczoły błony śluzowej nosa.**

Rodzaj włókien	Naczynia krwionośne	Gruczoły błony śluzowej
Przywspółczulne: – wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), – tlenek azotu (NO), – enkefalinę – somatostatyna – peptyd histydyno – izoleucynowy (PHI)	rozszerza rozszerza  rozszerza	zwiększa wydzielanie   zwiększa wydzielanie
Współczulne: – neuropeptyd Y (NPY)	zwęża	niewielki wpływ
Czuciowe: – peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP), – peptyd uwalniający gastrynę, – substancja P (SP) – neurokinina A (NKA)	rozszerza  rozszerza rozszerza	   zwiększa wydzielanie

komórek nerwowych zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Włókna dochodzące do komórek zwoju skrzydłowo-podniebiennego pochodzą ze zwoju nerwu trójdzielnego i uwalniają również inne neurotransmitery: neurokininę A i CGRP (Krzeski 2003 za Pernow 1981, Lundblad i in. 1983).

## UNACZYNIENIE BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

Błona śluzowa wyściełająca jamę nosową jest bogato unaczyniona; całkowity przepływ krwi przez centymetr sześcienny tej tkanki jest większy niż w mięśniach, mózgu czy wątrobie (Drettner i Aust 1974).

Ukrwienie nosa pochodzi od tętnicy szyjnej zewnętrznej i wewnętrznej. Gałęzie tętnicy szczękowej doprowadzają krew do bocznej ściany jamy nosa, dna nosa, środkowej i tylnej części sklepienia oraz środkowej i tylnej części przegrody nosa. Tętnice sitowe zapewniają ukrwienie okolicy węchowej oraz górnej i przedniej części jamy nosowej. Tętnica twarzowa doprowadza ukrwienie do przedsionka nosa i podstawy przegrody nosa. Wszystkie tętnice tworzą liczne połączenia. W przedniej części przegrody nosa gałęzie tętnicy klinowo-podniebiennej, sitowej przedniej i twarzowej tworzą anastomozy widoczne na błonie śluzowej, które są określane jako splot Kisselbacha (pole Little'a).

Tętniczki przedwłośniczkowe, zwane tętniczkami oporowymi, decydują o przepływie krwi przez układ naczyń włosowatych błony śluzowej. Ściana tych tętniczek nie ma wewnętrznej błony elastycznej, dlatego porowata błona podstawna śródbłonna kontaktuje się bezpośrednio z błoną podstawną komórek mięśni gładkich. Ta charakterystyczna budowa ściany tętniczek czyni je bardziej podatnymi na działanie mediatorów, hormonów oraz leków (Mygind 1998).

Naczynia włosowate znajdujące się w błonie śluzowej mają śródbłonek o zmiennej grubości, a w miejscach o szczególnie cienkiej ścianie widoczne są pory o średnicy 60–80  $\mu\text{m}$  (Krzeski 2003 za Bloom i Fawcett 1967). Obecność tych otworów może tłumaczyć dużą przepuszczalność błony śluzowej w jamie nosowej. Napięcie układu przywspółczulnego, neuropeptyd P oraz mediatorzy stanu zapalnego: histamina, bradykinina, prostaglandyny zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych, a co za tym idzie – objętość i ciśnienie płynu śródmiąższowego, który wydostaje się z jamy nosowej jako wysięk.

Naczynia włosowate nie stanowią jedynej drogi dla krwi przepływającej przez błonę śluzową nosa. Krew może je omijać dzięki połączeniom tętniczo-żylnym, których zadaniem jest kontrola

temperatury i wilgoci wdychanego powietrza. W prawidłowych warunkach przepływa przez nie co najmniej 50% objętości krwi (Angaard 1974).

Krew spływająca z łożyska naczyń włosowatych lub przepływająca przez połączenia tętniczo-żylne dostaje się do naczyń żylnych tworzących sploty jamiste i zatoki żyłne. Są one zlokalizowane głównie na małżowinach nosowych dolnych i środkowych. Zwykle znajdują się w stanie częściowego skurczu (50%), który utrzymywany jest przez napięcie mięśni gładkich zależne od układu adrenergicznego. Uważa się, że są to wyspecjalizowane naczynia niezbędne do wypełniania przez błonę śluzową nosa jej funkcji: ogrzewania i nawilżania wdychanego powietrza. Kiedy sploty jamiste i zatoki żyłne wypełniają się krwią, zaopatrywane przez połączenia tętniczo-żylne, błona śluzowa zwiększa swoją objętość, blokując częściowo lub całkowicie światło drogi oddechowej.

Spontaniczne zmiany w tych naczyniach objawiają się w postaci cyklu nosowego: napięcie układu sympatycznego zmienia się po każdej ze stron jamy nosowej co 2–4 godziny. Cykl nosowy jest odczuwany tylko przez osoby o nieprawidłowej budowie anatomicznej wnętrza nosa lub w przypadkach obrzęku błony śluzowej nosa.

Krew żylna z błony śluzowej nosa jest odprowadzana przez układ naczyń towarzyszących tętnicy klinowo-podniebiennej do splotu skrzydłowego oraz przez żyły sitowe, które łączą się ze splotem ocznym, skąd krew przemieszcza się do zatoki jamistej.

## SYMPATYKOMIMETYKI

### – LEKI OBKURCZAJĄCE BŁONĘ ŚLIZOWĄ NOSA

Wiedza o układzie naczyniowym i jego złożonej regulacji nerwowo-humoralnej wyznacza lekom obkurczającym naczynia krwionośne szerokie zastosowanie w leczeniu nieżytów nosa i zatok przynosowych. Sympatykomimetyki powodują skurcz żylnych naczyń pojemnościowych oraz drobnych tętniczek odżywczych błony śluzowej nosa. Zmniejszenie przepływu krwi zmniejsza obrzęk i wysięk błony śluzowej spowodowany stanem zapalnym. Stosowanie tych preparatów przywraca choremu możliwość oddychania przez nos, jak również poprawia drenaż i wentylację zatok przynosowych (**tabela 2**). Są to leki działające objawowo, ponieważ nie usuwają żadnej z przyczyn leżących u podłoża nieżytu nosa.

Stosowanie leków obkurczających błonę śluzową nosa korzeniami sięga starożytności. Efedryna jest aktywnym alkaloidem chińskiej rośliny leczniczej *Ma Huang*, której używa się od ponad 5000 lat. Do współczesnej farmakoterapii została wprowadzona w roku 1927, a zaraz po niej

**Tab. 2. Leki obkurczające błonę śluzową nosa (sympatykomimetyki) dostępne do stosowania klinicznego.**

Nazwa leku	Mechanizm działania	Właściwości
Pochodne imidazolowe: – ksylometazolina – nafazolina – ksymetazolina – tetryzolina – tymazolina	znaczne działanie pobudzające receptory alfa-adrenergiczne	leki do stosowania miejscowego
Efedryna	agonista receptorów alfa- i beta-adrenergicznych oraz zwiększa uwalniania noradrenaliny z zakończeń presynaptycznych	stosowana miejscowo i ogólnoustrojowo, działa silnie pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)
Pseudoefedryna	izomer efedryny o takim samym mechanizmie działania	mniejszy od efedryny wpływ naczyniokurczący oraz słabszy wpływ na OUN
Fenylefryna	głównie agonista receptora alfa1-adrenergicznego	bez znacznego efektu pobudzającego OUN w dawkach terapeutycznych

pojawiły się inne sympatykomimetyki – miejscowe i ogólnoustrojowe (Mygind 1998). Obecnie leki obkurczające błonę śluzową nosa są stosowane w znacznych ilościach, często niewłaściwie, w myśl reguły: łatwo używać i nadużywać (ang. *easy to use and to abuse*).

#### POCHODNE IMIDAZOLOWE

Pochodne imidazolowe są lekami przeznaczonymi do stosowania miejscowego, bezpośrednio na błonę śluzową nosa. Częściowo wchłaniają się z jej powierzchni i mogą wówczas mieć działanie ogólnoustrojowe. Nafazolina wchłania się również z przewodu pokarmowego. Początek działania tych leków następuje w ciągu 5–10 minut od podania. Czas działania leków warunkuje częstość ich podawania. W przypadku tetryzoliny wynosi on do 4 godzin, a w przypadku oksymetazoliny i ksylometazoliny do 10–12 godzin. Oksymetazolina, ksylometazolina i tymazolina mogą być stosowane 2 razy na dobę.

#### EFEDRYNA, PSEUDOEFEDRYNA I FENYLEFRYNA

Efedryna, pseudoefedryna i fenylefryna wchłaniają się z przewodu pokarmowego i z tego powodu mogą być stosowane w postaci doustnej. Efedryna i fenylefryna są dostępne w Polsce również do stosowania miejscowego na błonę śluzową nosa.

Blokada nosa ustępuje po 30 minutach od podania tych leków, a skutek ich działania utrzymuje się do 3 godzin w przypadku fenylefryny, 6 godzin po zastosowaniu efedryny i 8 godzin w przypadku pseudoefedryny. Preparaty o przedłużonym uwalnianiu pozwalają na używanie tych leków 1–2 razy na dobę. Efedryna i pseudoefedryna tylko w nieznanym stopniu podlegają metabolizmowi w wątrobie. Wydalane są głównie przez nerki w postaci niezmienionej, szybciej w moczu o niskim pH. Fenylefryna jest preparatem o najmniejszej biodostępności z powodu nasilonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę. Rozkładana jest przez MAO w wątrobie i jelicie, a następnie wydalana przez nerki.

#### ZASTOSOWANIE SYMPATYKOMIMETYKÓW

Sympatykomimetyki są lekami stosowanymi w objawowym i wspomagającym leczeniu ostrych nieżytów nosa, zapalenia zatok przynosowych oraz ostrym zapaleniu ucha środkowego. Celem terapii jest obkurczenie błony śluzowej nosa i przywrócenie drenażu i wentylacji wymienionych przestrzeni anatomicznych. Można używać ich również zapobiegawczo przed podróżą samolotem w celu zmniejszenia dolegliwości ze strony nosa, ucha środkowego lub zatok przynosowych. Stosowane krótkotrwale skutecznie

---

przywracają drożność nosa u chorych z alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa. Nie zmniejszają natomiast świądu, kichania ani wycieku wydzieliny z nosa. Można je zastosować przed podaniem leku przeciwzapalnego, np. glikokortykosteroidu, w celu ułatwienia jego penetracji w okolice ujść zatok przynosowych. W postaci miejscowej są używane także podczas przygotowywania pola przed zabiegami chirurgicznymi i diagnostycznymi w jamie nosowej oraz jako dodatek do leków znieczulających miejscowo. Efedryna, pseudoefedryna i fenylefryna są składnikami preparatów złożonych, które w postaci doustnej stosuje się w leczeniu przeziębień.

#### ZASADY WYBORU LEKÓW

Wybór leku zależy od celu i długości terapii. Najskuteczniejszą metodą stosowania leków miejscowo, zapewniającą najkorzystniejszą jego dystrybucję w obrębie błony śluzowej nosa, jest podawanie go w kroplach przy odpowiednim ułożeniu głowy.

Uciśnięcie plastikowej buteleczki z preparatem, które powoduje rozpylenie i nebulizację leku, jest wprawdzie łatwe do wykonania, ale dawkę leku trudno określić. Dlatego też leków nie należy w ten sposób aplikować dzieciom. Z tego też powodu rozpylacz, który odmierza równe dawki, jest obecnie preferowaną postacią leku. Leki dostępne w żelu zapewniają większy komfort pacjentowi, dając mniejsze uczucie wysychania, zaczynają działać z opóźnieniem (ksylometazolina po 0,5 godz.), ale za to działają dłużej. Leki o dłuższym działaniu są polecane szczególnie do stosowania przed snem (Tarchalska 2003).

Preparaty doustne mają słabszy wpływ na niedrożność nosa niż działające miejscowo, ale nie powodują „efektu z odbicia” w postaci rozszerzenia naczyń. W porównaniu z efedryną preferowane są pseudoefedryna i fenylefryna, ponieważ w mniejszym stopniu wpływają pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy.

#### ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Miejscowe, donosowe stosowanie sympatykomimetyków, zwłaszcza jeśli trwa zbyt długo, prowadzi do „objawu z odbicia”. Polega on na wtórnym rozszerzaniu się naczyń krwionośnych błony śluzowej nosa i zmniejszeniu drożności nosa. Intensywne stosowanie tych leków powoduje uszkodzenie struktury błony śluzowej i dlatego powinno być ograniczone do 7 dni (przy codziennym używaniu). Leki długo działające (ksylometazolina, oksymetazolina) pozwalają na rzadsze ich stosowanie, wolniej również dochodzi do rozwoju tachyfilaksji.

Pochodne imidazolowe są lekami bezpiecznymi, jeżeli nie stosuje się ich dłużej niż 7 dni. Należy pamiętać, że leki te są przeciwwskazane u chorych z zanikowym zapaleniem błony śluzowej nosa, przewlekłym nieżytem nosa, nadwrażliwością na te leki, jaskrą z wąskim kątem przesączania, chorobami układu sercowo-naczyniowego. U niemowląt i małych dzieci, jeżeli istnieje konieczność ich stosowania, należy starannie przestrzegać zalecanego dawkowania.

Efedrynę i pseudoefedrynę oraz fenylefrynę należy stosować pod ścisłym nadzorem lekarskim u chorych z nadczynnością tarczycy, cukrzycą, chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek, jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u chorych z rozrostem prostaty, u których mogą spowodować zatrzymanie moczu.

#### INTERAKCJE LEKOWE

Należy pamiętać, że nawet sympatykomimetyki stosowane miejscowo po wchłonięciu z błony śluzowej nosa mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami. Uważa się, że mogą spowodować gwałtowne i niebezpieczne wzrosty ciśnienia krwi u chorych leczonych inhibitorami MAO, z tego też powodu należy unikać ich równoczesnego stosowania.

Częściej niż przy stosowaniu innych leków można spodziewać się wystąpienia interakcji lekowej w przypadku efedryny, pseudoefedryny i fenylefryny. Mogą one doprowadzić do przełomu nadciśnieniowego u chorych leczonych inhibitorami MAO, również odwracalnymi i wybiórczymi inhibitorami MAO-A.

Z powodu ryzyka wystąpienia migotania komór, efedryna i fenylefryna nie powinny być stosowane u chorych poddawanych znieczuleniu ogólnemu z użyciem cyklopropanu, halotanu i innych wziewnych anestetyków. U chorych otrzymujących glikozydy nasercowe, chinidynę i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Skurcz naczyń i wzrost ciśnienia występuje w przypadku jednoczesnego ich podania z oksytocyną lub alkaloidami sporyszu.

U chorych przyjmujących równocześnie fenylefrynę z propranololem, chydrochlorotiazdem, rezerpiną, guanatedyną i debrizochinonem obserwowano groźny dla życia wzrost ciśnienia tętniczego.

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Groźnym działaniem niepożądanym leków zmniejszających niedrożność nosa jest paradoksalnie obturacja nosa jako zespół z odbicia.

Krótkotrwałe podawanie tych leków nie powoduje zmian czynnościowych ani tym bardziej morfologicznych. Stosowanie dłużej niż 10 dni może doprowadzić do tachyfilaksji receptorów i spowodować reaktywny obrzęk błony śluzowej nosa. Wymusza to dalsze stosowanie leku i w rezultacie doprowadza do polekowego nieżyty nosa (*rhinitis medicamentosa*). Leczenie nieżyty polekowego powinno polegać przede wszystkim na ustaleniu przyczyny nadużywania leków kurczących naczynia i w miarę możliwości na leczeniu przyczynowym, np. korekcji skrzywionej przegrody nosa, stosowaniu leków przeciwzapalnych itp. Dalsze właściwe postępowanie polega na odstawieniu leków obkurczających i zastąpienie ich glikokortykosteroidami donosowymi w celu złagodzenia objawów towarzyszących odstawieniu, aczkolwiek brak niezaprzeczalnych dowodów na skuteczność takiego działania. Wysiłek fizyczny, który stymuluje układ adrenergiczny i poprawia drożność nosa, może być jedną z form leczenia tego nieżyty.

Donosowe leki obkurczające stosowane w postaci kropli mogą powodować podrażnienie błony śluzowej, tj. suchość, pieczenie, owrzodzenia, a w niektórych przypadkach perforację przegrody nosa. Mogą wystąpić również ogólnoustrojowe działania niepożądane: nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy, związane z częściowym ich wchłanianiem. Przedawkowanie lub przypadkowe spożycie leku może spowodować depresję OUN z obniżeniem temperatury ciała, bradykardią, potami, sennością, a nawet śpiączką. Szczególnie duże ryzyko występuje u dzieci i u osób w wieku podeszłym. Oksymetazolinę uważa się za niebezpieczną dla chorych na porfirię, albowiem zostały opisane przypadki nasilenia objawów tej choroby w trakcie jej stosowania.

Efedryna, pseudoefedryna i fenylefryna działają ogólnoustrojowo również po podaniu miejscowym.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi efedryny i pseudoefedryny są: tachykardia, lęk, niepokój i bezsenność. Rzadziej obserwuje się: drżenia, suchość w ustach, zaburzenia ukrwienia kończyn, zwiększenie ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca. Objawami przedawkowania mogą być omamy i urojenia, a nawet psychoza, w przypadku pseudoefedryny również drgawki. Opisano rozwój tolerancji i uzależnienia przy długotrwałym stosowaniu efedryny, jak również przypadki nadużywania efedryny z powodu jej działania psychostymulującego.

Efedryna i pochodne jej alkaloidy mogą wywierać działania niepożądane na układ krążenia: zawał serca, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia rytmu. Zmniejszenie się światła naczyń wieńco-

wych, a w niektórych przypadkach ich skurcz, są uważane za mechanizm rozwoju niedokrwienia mięśnia serca lub zawału serca. Adrenergiczne działanie efedryny (zwiększa uwalnianie noradrenaliny z zakończeń presynaptycznych) odpowiada za jej działanie proarytmiczne. Stosowanie efedryny predysponuje do wystąpienia udaru mózgu. Udar krwotoczny w wyniku krwotoku podpajęczynówkowego może być wynikiem krótkotrwałego wzrostu ciśnienia wywołanego przez efedrynę. Udar niedokrwienny jest przede wszystkim wynikiem skurczu dużych tętnic w mózgu, który powoduje lokalną zakrzepicę jako konsekwencję zastoju i aktywacji płytek. Efedryna może powodować zapalenie naczyń mózgowych, które było opisywane również po leczeniu różnymi lekami sympatykomimetycznymi (Haller i Benowitz 2000).

Fenylefryna może spowodować długotrwały wzrost ciśnienia, co skutkuje wzrostem częstości rytmu serca, a następnie odruchową bradykardią. Opisano omamy i urojenia u chorych nadużywających kropli z fenylefryną.

#### BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA SYMPATYKOMIMETYKÓW

##### U CIĘŻARNYCH I MATEK KARMIAJĄCYCH PIERSIĄ

Sympatykomimetyki należą do kategorii „C” bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży. Kategoria „C” oznacza, że leki te w badaniach na zwierzętach wykazały szkodliwość dla płodu bądź też takich badań nie wykonano, jak również brak jest odpowiednio wiarygodnych danych z obserwacji stosowania tego leku u ludzi. Lek z tej grupy można zastosować u pacjentki w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Matki karmiące piersią nie powinny stosować ksylometazolinę, nafazolinę, oksymetazolinę, tetryzolinę i tymazolinę należy podawać ostrożnie, chociaż stosowane miejscowo na błonę śluzową nosa najprawdopodobniej nie mają wpływu na karmione niemowlę. U dzieci matek karmiących piersią i używających efedryny i pseudoefedryny stwierdzono zwiększoną drażliwość, niepokój i bezsenność.

**Leki obkurczające błonę śluzową nosa są niezbędnym elementem terapii ostrych nieżytów nosa, zatok przynosowych, oraz ucha środkowego. Stosowane właściwie, pod lekarskim nadzorem, są lekami bezpiecznymi. Niestety, niektórzy pacjenci cierpiący na utrzymującą się niedrożność nosa nie szukają pomocy lekarskiej w celu ustalenia przyczyny, ale latami używają „kropli do nosa”, uzależniając się od nich.**

- Baraniuk J.N. (1991) Neural control of humannasal secretion. *Pulm. Pharmacol.* 4, 20-31.
- Baraniuk J.N. (2000) Mechanisms of rhinitis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* [nr?] 245-264.
- Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. (1999) Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 655-662.
- Baraniuk J.N., Silver P.B., Kaliner M.A., Barnes P.J. (1994) Perennial rhinitis subjects have altered vascular, glandular and neural responses to bradykinin nasal provocation. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 103, 202-208.
- Baroody F.M., Ford S., Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A., Naclerio R.M. (1994) Physiologic responses and histamine release after nasal antigen challenge. Effect of atropine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, 1457-1465.
- Canning B.J. (2002) Neurology of allergic inflammation and rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2, 210-215.
- Djupesland P.G., Chatkin J.M., Qian W., Haight J.S. (2001) Nitric oxide in the nasal airway: new dimension in otorhinolaryngology. *Am. J. Otolaryngol.* 22, 19-32.
- Haller C.A., Benowitz N.L. (2000) Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med.* 343, 1833-1838.
- Kostowski W., Herman Z. (2004) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa.
- Kratschmer F. (2001) On reflexes from nasal mucous membrane on respiration and circulation. *Respir. Physiol.* 127, 93-104.
- Krzeski A. (2003) Budowa i czynność jamy nosowej i zatok przynosowych. W: *Choroby nosa i zatok przynosowych.* Red. Krzeski A., Janczewski G. Urban i Partner. Wrocław.
- Loehr T.A. (2005) Autonomic function and dysfunction of the nose and sinuses. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1155-1161.
- Tai C.F., Baraniuk J.N. (2002) Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2(1) 11-19.
- Tarchalska-Kryńska B. (2003) Farmakoterapia w chorobach jamy nosowej i zatok przynosowych. W: *Choroby nosa i zatok przynosowych.* Red. Krzeski A., Janczewski G. Urban i Partner. Wrocław.



Wydanie sponsorowane przez firmę Polfa Warszawa SA

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska. 02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Ilustracja na okładce: P. Szadkowski. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art, tel. 0 22 739 88 24

# OXALIN<sup>®</sup>

Oxymetazolini hydrochloridum

0,025%; 0,05%

butelka 10g z dozownikiem, tuby 5 i 10g

## Żel na katar dla dzieci i dorosłych

- *udrażnia nos*
- *ułatwia odpływ wydzieliny z zatok*
- *zmniejsza obrzęk błony śluzowej nosa*



*szkoda życia  
na katar!*

dostępny  
bez recepty

### Wskazania:

*Ostry nieżyt błony śluzowej nosa wywołany:*

- *przeziębieniem* • *zapaleniem zatok* • *katarem siennym* • *alergią*

*Zaostrzenie przewlekłego alergicznego nieżytu nosa*



Polfa Warszawa SA

ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa, [www.polfawar.com.pl](http://www.polfawar.com.pl), email: [marketing@polfawar.com.pl](mailto:marketing@polfawar.com.pl)

Informacji o leku udziela: Dział Medyczny tel. (0 22) 691 35 65, Oddział Promocji tel. (0 22) 691 36 92,

Dział Sprzedaży Krajowej tel. (0 22) 691 36 14

*Przed użyciem zapoznaj się z ulotką, która zawiera wskazania, przeciwwskazania, dane dotyczące działań niepożądanych i dawkowanie oraz informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego, bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą.*

# Betadrin<sup>®</sup> WZF

Diphenhydromini hydrochloridum + Naphazolini nitras

KROPLE DO NOSA roztwór (1 mg + 0,33 mg) 1 ml

BEZ RECEPTY




Likwiduje katar. Od początku do końca!



#### Wskazania:

- stany zapalne śluzówki nosa
- całoroczny i sezonowy nieżyt nosa
- przeziębienia

 Polfa Warszawa SA  
[www.polfawar.com.pl](http://www.polfawar.com.pl)

Przed użyciem zapoznaj się z ulotką, która zawiera wskazania, przeciwwskazania, dane dotyczące działań niepożądanych i dawkowanie oraz informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego, bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą.