

## О безопасности применения назальных деконгестантов в педиатрической практике

Д.м.н., проф. Е.П. КАРПОВА<sup>1</sup>, к.м.н. Д.А. ТУЛУПОВ<sup>1</sup>, асп. М.П. ВОРОБЬЕВА<sup>1</sup>, клин. орд. Ф.А. ФЕДОТОВ<sup>1</sup>, к.м.н. Д.М. ДОЛГИНОВ<sup>2</sup>, к.м.н. М.В. БЫКОВ<sup>2</sup>, врач В.А. ГРАБОВСКАЯ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской оториноларингологии (зав. — проф. Е.П. Карпова) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия, 125993; <sup>2</sup>отделение токсикологии (зав. — к.м.н. Д.М. Долгинов); <sup>3</sup>отделение оториноларингологии (зав. В.А. Грабовская) Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, 123001

**Нежелательные эффекты от применения назальных сосудосуживающих препаратов — нередкое явление в педиатрической практике. Цель исследования — оценить роль назальных сосудосуживающих препаратов в структуре токсикологической патологии многопрофильного стационара. Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт пациентов токсикологического отделения и годовых отчетов за 2015—2016 гг. Выявлено, что отравления назальными сосудосуживающими препаратами являются самой частой причиной госпитализации ребенка в токсикологическое отделение, составляя 15—20% в структуре всей токсикологической патологии. Наиболее часто отравления отмечаются в группе детей от 1 до 3 лет. Наибольший риск развития серьезных нежелательных явления отмечается у препаратов на основе нафазолина (71,7—77,4% от всех отравлений назальными сосудосуживающими препаратами). Сделан вывод о необходимости строгого контроля за применением назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике при полном отказе от средств на основе нафазолина.**

Ключевые слова: дети, назальные сосудосуживающие препараты, нафазолин.

### About the safety of application of nasal decongestants in the practice of pediatricians

E.P. KARPOVA, D.A. TULUPOV, M.P. VOROB'eva, F.A. FEDOTOV, D.M. DOLGINOV, M.V. BYKOV, V.A. GRABOVSKAYA

Russian Medical Academy of Continuous Post-Graduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 125993; N.F. Filatov Children's Clinical Hospital No 13, Moscow Health Department, Moscow, Russia, 123001

**Undesirable effects of the application of the intranasal vasoconstricting medications are a frequent occurrence in the pediatric practice. The objective of the present study was to evaluate the role of the intranasal vasoconstricting medications in the structure of the means and methods currently available for the treatment of toxicological pathologies based at a multi-field clinical hospital. The retrospective analysis of the medical histories of the patients admitted to the toxicological department and annual reports for the period from 2015 to 2016 was undertaken. The study has demonstrated that intoxication associated with the use of the intranasal vasoconstricting medications was the most common cause of hospitalization of the children in the toxicological departments. Intoxication of this origin accounted for 15—20% of the total number of toxicological pathologies among the children. The cases of intoxication are most frequently documented in the group of children at the age between 1 and 3 years. The risk of the undesirable serious complications is especially high after the application of naphazoline-based intranasal vasoconstricting medications (71.7—77.4% of all the cases of intoxication with these products). It is concluded that the use of intranasal vasoconstricting medications in the pediatric practice should be carried out under the strict control, with the naphazoline-based preparations being totally excluded from the application.**

Keywords: children, intranasal vasoconstricting medications, naphazoline.

За более чем 70-летнюю историю применения назальных сосудосуживающих препаратов (деконгестантов или вазоконстрикторов) накоплен большой клинический опыт и знания о клинической эффективности и побочных влияниях данной группы лекарственных средств. Этот опыт нашел отражение во всех международных согласительных документах и национальных рекомендациях, посвященных вопросам медикаментозной терапии в ринологии. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению острого риносинусита и острого среднего отита, назальные сосудосуживающие препараты являются важной составляющей терапии и их приме-

нение рекомендовано в контексте проведения так называемой разгрузочной терапии [1, 2]. Более строго к использованию назальных сосудосуживающих препаратов относятся за рубежом, особенно в педиатрической практике. Деконгестанты рекомендуют только при крайней необходимости (при выраженной назальной обструкции, сопровождающейся значительным снижением качества жизни), строго соблюдая разовую дозу и интервалы между применением препаратов, указанные в инструкции. Как и в России, рекомендовано применять назальные сосудосуживающие препараты не более 7—10 дней [3, 4].

Группа сосудосуживающих препаратов не является однородной и разные препараты в разных формах выпуска имеют разные профили безопасности [5, 6]. Чтобы оценить, какие сосудосуживающие препараты являются безопасными, а какие нет, и от чего зависит профиль безопасности деконгестантов, необходимо более подробно рассмотреть данную проблему.

Все побочные эффекты, связанные с применением сосудосуживающих препаратов, можно разделить на две группы: местные и системные. Местные побочные эффекты характерны только для назальных форм деконгестантов. К ним относят цилиотоксическое действие и медикаментозный ринит. Клиническим проявлением цилиотоксического действия является появление ощущения жжения, сухости, раздражения слизистой полости носа, возникшее вследствие нанесения на слизистую раствора сосудосуживающего препарата. При этом данные о цилиотоксичности собственно  $\alpha$ -адреномиметиков весьма противоречивы. В результате ряда экспериментальных исследований было установлено, что наибольшей цилиотоксичностью обладают препараты нафазолина и тетразолина [7, 8]. С другой стороны, по данным исследования, проведенного группой немецких ученых, нафазолин и оксиметазолин имеют наименьшую цилиотоксичность по сравнению с другими деконгестантами [9], а в работе, проведенной Т. Deitmer и R. Scheffler [10], чистый оксиметазолин (без консервантов) вовсе не обладал цилиотоксичностью. Большинство же современных исследований показали, что львиная доля цилиотоксического эффекта назальных сосудосуживающих препаратов обеспечивается антисептиками-консервантами (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), входящими в состав большинства деконгестантов [11, 12]. Было установлено, что разные антисептики-консерванты в составе сосудосуживающих препаратов имеют различную степень цилиотоксичности: угнетение частоты биения ресничек мерцательного эпителия полости носа в меньшей степени проявляется при применении носовых капель, содержащих бензалкония хлорида, чем при наличии в качестве консерванта-антисептика комплекса моногидрата лимонной кислоты и натрия цитрата [12]. Наилучшим решением для преодоления данного побочного действия является использование назальных сосудосуживающих препаратов без консервантов [13].

Проблема медикаментозного ринита более актуальна у детей школьного возраста и взрослых, т.е. в группах пациентов, у которых возможен длительный бесконтрольный прием препарата. При этом есть данные клинических исследований, демонстрирующих, что у лиц, не страдающих вазомоторным или аллергическим ринитом, применение препаратов ксилометазолина или оксиметазолина возможно до 4 нед без формирования сколько-нибудь значительных функциональных и морфологических изменений в слизистой оболочке носа [14]. У пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом даже кратковременный курс лечения назальными деконгестантами приводит к развитию медикаментозного ринита. В патогенезе этого заболевания в различной степени участвуют два механизма:  $\alpha$ -адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к эндогенному норадреналину.

В результате этого происходит как увеличение объема крови в расширенной кавернозной сосудистой сети носовых раковин, так и отек интерстициального слоя слизистой оболочки. Считают, что первый механизм присутствует у здоровых людей, и он носит обратимый характер. Развитие второго механизма — тахифилаксии возможно у предрасположенных лиц с уже имеющимися явлениями назальной гиперреактивности (вазомоторного ринита, вегето-сосудистой дистонии) и ведет к формированию стойкой медикаментозной зависимости [5, 14].

Основным клиническим проявлением системного побочного эффекта, связанного с применением деконгестантов, является кардиотоксическое действие, которое возникает при попадании сосудосуживающего препарата в системный кровоток и воздействии на  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов сердца. Это приводит к развитию у ребенка выраженной брадиаритмии, а при парадоксальной реакции у подростков с проявлениями вегето-сосудистой дистонии — тахикардии. Наивысшим риском развития системного токсического действия обладают пероральные формы сосудосуживающих препаратов, запрещенные к применению в России у детей младше 12 лет. Однако в Северной Америке до настоящего времени одним из самых часто назначаемых препаратов при простуде у детей остаются пероральные формы фенилэфрина и псевдоэфедрин [15, 16].

Риск развития кардиотоксического действия, связанного с применением назальных сосудосуживающих препаратов, напрямую зависит от степени системной биодоступности (проникновения в системный кровоток) основного действующего вещества. Это определяется двумя факторами: формой выпуска препарата и резорбтивной способностью действующего вещества. Форма, в которой выпускается назальный препарат, определяет не только его эффективность и удобство применения, но и безопасность. Так, использование сосудосуживающих препаратов в виде капель является самой нерациональной формой выпуска. Препарат в виде капель дает меньше возможностей четко рассчитывать дозу препарата, повышая риск передозировки. Кроме того, капля раствора лекарственного средства большей частью стекает по нижней стенке общего носового хода, попадает в носоглотку, проглатывается и попадает в желудок, где действующее вещество всасывается в системный кровоток. Наиболее эффективной формой выпуска назальных препаратов, содержащих активное действующее вещество, является назальный спрей с дозирующей помпой, которая обеспечивает равномерное распределение лекарства по слизистой полости носа [13, 14].

Резорбтивная способность селективных  $\alpha$ -адреномиметиков имеет существенную разницу. Так, максимальную резорбтивную способность имеет нафазолин (системная биодоступность более 50%), а минимальную — ксилометазолин (около 1%). Это обуславливает тот факт, что отравления препаратами нафазолина являются одной из самых частых причин госпитализации в детские токсикологические отделения [17].

Сходные результаты были получены и по данным наших исследований. Более чем у 92% пациентов, госпитализированных в токсикологическое отделение ГБУЗ ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами, причиной отравления явилось использование капель на основе нафазолина [6].

**Таблица 1. Доля детей с отравлением сосудосуживающими препаратами в структуре детской токсикологической патологии**

| Пациенты  | 2012 г.     | 2013 г.     | 2014 г.     | 2015 г.     | 2016 г.     |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Общее число пациентов, госпитализированных в отделение токсикологии | 1608        | 1164        | 1265        | 1634        | 1472        |
| Число детей с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами  | 407 (25,3%) | 234 (20,1%) | 232 (18,3%) | 244 (14,9%) | 239 (16,2%) |

С учетом высокой актуальности проблемы сотрудниками кафедры детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава и врачами ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ» было проведено изучение структуры детской токсикологической патологии за промежуток времени с 2015 по 2016 г. с целью определения в ней роли назальных сосудосуживающих препаратов.

## Материал и методы

Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт пациентов токсикологического отделения и годовых отчетов. Отмечали количество госпитализированных пациентов с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами, возраст пациентов, действующее вещество назального препарата, особенности применения лекарства, вероятно повлиявшие на развитие побочного эффекта. Полученные данные сравнили с предыдущими данными за 2011—2012 гг.

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, в 2015 г. по сравнению с показателями 2012 г. отмечено уменьшение числа пациентов с тяжелыми отравлениями назальными сосудосуживающими препаратами с 25,3% до 14,9%). При этом абсолютное число пациентов после 2012 г. остается на достаточно стабильном уровне и колеблется в диапазоне от 230 до 240 пациентов в год. На достаточно высоком уровне держится число и доля детей первого года жизни с отравлениями назальными деконгестантами: в 2015 г. госпитализировано 35 детей, что составило 14,3% от всех отравлений данными препаратами, в 2016 г. — 28 (11,7%) детей (табл. 1).

Как и в предыдущие годы, наибольший риск отравления назальными сосудосуживающими препаратами отмечается у детей в возрастной группе от 1 до 3 лет. Вероятнее всего, причинами данного явления являются склонность детей данного возраста к ОРЗ, отсутствие понимания ребенком опасности приема лекарства (в случае, если ребенок случайно выпил содержимое емкости с лекарством), и небольшая масса тела ребенка, что повышает риск развития побочных эффектов даже при незначительном повышении дозы. Так, в 2015 г. 97 (39,8%) пациентов с отравлением назальными сосудосуживающими препаратами были в возрасте от 1 года до 3 лет, а в 2016 г. количество пациентов данной возрастной группы достигло 150 человек, что составило 62,8% от всех детей с отравлениями деконгестантами (рис. 1).

Анализ действующих веществ назальных деконгестантов показал, что отравления препаратами нафазолина остаются абсолютными «лидерами» по частоте развития нежелательных эффектов. Необходимо отметить снижение за прошедшие 3—4 года доли пациентов с отравлением нафазолином с 92,4% в 2012 г. до 71,7% и 77,4% в 2015

и 2016 гг. соответственно. Вероятной причиной данных изменений может являться активная информационная компания против применения средств на основе нафазолина как во врачебной среде, так и среди пациентов. Однако доля пациентов — детей с отравлением нафазолиновыми каплями и доля тяжелых случаев отравления нафазолином, требующих пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации, говорит о важности данной проблемы и необходимости дальнейшей работы по информированию пациентов и врачей. Настораживает рост абсолютного числа пациентов и процента детей с отравлениями современными имидазолинами. Общее количество этих пациентов увеличилось за последние годы более чем в 3 раза, а в структуре всех эпизодов отравлений деконгестантами доля этих пациентов увеличилась с 2,7% в 2012 г. до 16,3% в 2016 г. (табл. 2). Вероятным фактором, обуславливающим данную ситуацию, может быть наличие недорогих препаратов, выпущенных в виде полиэтиленовых тюбиков-капельниц, которые не позволяют четко рассчитывать разовую дозу препарата, а при недосмотре за маленькими детьми их содержимое может быть легко выпито ребенком. Эта проблема характерна и для средств на основе нафазолина, наиболее дешевые из которых также выпускаются в виде стеклянных флаконов и полиэтиленовых тюбиков-капельниц. Вторым фактором, обуславливающим рост числа отравлений, является то, что эти препараты разрешены к применению у детей с рождения, а дети первых лет жизни являются группой риска по вероятности развития нежелательных явлений даже при небольшом превышении терапевтической дозы.

Низкое число пациентов с отравлениями назальными препаратами на основе тетризолина, трамазолина и, в какой-то степени, фенилэфрина, вероятнее всего, объясняется низкой частотой назначения данных лекарств врачами и невысокой их популярностью у пациентов при попытках самолечения, в том числе, из-за недостаточного наличия в аптеках.

По данным только медицинской документации в большинстве случаев нам не удалось выявить способ применения назального сосудосуживающего препарата, повлекшего развитие нежелательных явлений у пациента. Однако те клинические случаи, где данный вопрос был раскрыт, говорят об их схожести, наблюдавшейся в 2012 г. [6]. Так, согласно имеющимся данным, увеличение разовой дозы назального сосудосуживающего препарата, увеличение кратности применения препарата, прием препарата внутрь (обычно по причине недосмотра за ребенком) и использование форм препарата с концентрацией действующего вещества, не разрешенной в возрастной группе, остаются основными причинами отравления назальными деконгестантами. Необходимо отметить, что у детей первого года жизни нежелательные явления от применения назальных сосудосуживающих препаратов обусловлены, в основном, превышением разовой дозы или частоты применения препарата в течение дня.

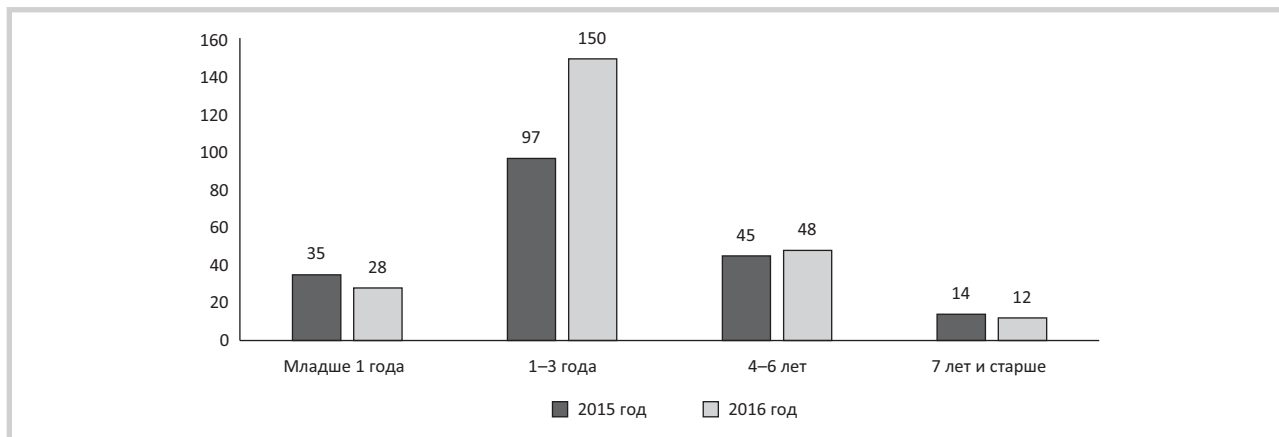


Рис. 1. Возрастная структура пациентов с отравлениями назальными сосудосуживающими препаратами за период 2015—2016 гг.

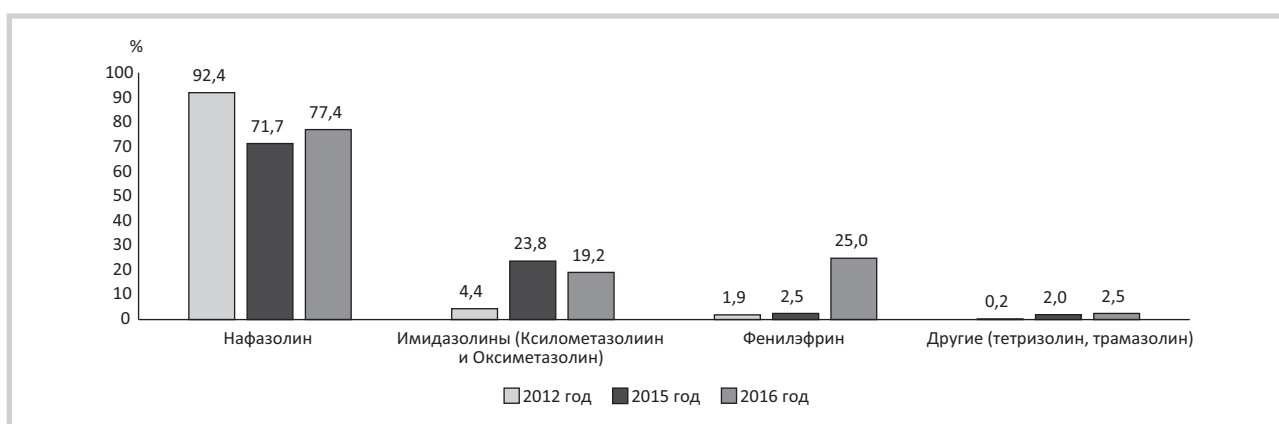


Рис. 2. Динамика отравлений назальными сосудосуживающими препаратами в зависимости от группы назальных препаратов.

Таблица 2. Число пациентов с отравлениями действующими веществами назальных препаратов

| Год  | Нафазолин                     |                                | Имидазолины<br>(ксилометазолин и оксиметазолин) |                                | Фенилэфрин                    |                                | Другие<br>(тетризолин, трамазолин) |                                |
|------|-------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|      | всего<br>пациентов,<br>абс./% | тяжелые<br>пациенты,<br>абс./% | всего<br>пациентов,<br>абс./%                   | тяжелые<br>пациенты,<br>абс./% | всего<br>пациентов,<br>абс./% | тяжелые<br>пациенты,<br>абс./% | всего<br>пациентов,<br>абс./%      | тяжелые<br>пациенты,<br>абс./% |
| 2012 | 376/92,4%                     | —                              | 18/4,4%   | —                              | 8/1,9%                        | —                              | 1/0,2%                             | —                              |
| 2015 | 175/71,7%                     | 76/43,4%                       | 58/23,8%  | 16/51,6%                       | 6/2,5%                        | 2/33,3%                        | 5/2%                               | 1/20%                          |
| 2016 | 185/77,4%                     | 81/43,7%                       | 46/19,2%  | 17/67%                         | 4/1,7%                        | 1/25%                          | 6/2,5%                             | 1/16,7%                        |

## Заключение

Полученные данные о роли назальных сосудосуживающих препаратов в детской токсикологической патологии и характере отравлений данными лекарствами, несмотря на определенную положительную динамику за последние 3 года, говорят о все еще критическом уровне проблемы. Высокая частота применения назальных препаратов на основе нафазолина в педиатрической практике является недопустимой, необходимо добиваться полного запрета использования нафазолина у детей дошкольного возраста. Необходимо продолжить информирование родителей и других лиц, ухаживающих за детьми, о потенциальной токсично-

сти назальных сосудосуживающих препаратов, что требует строго соблюдения условий применения данных лекарств, прописанных в аннотации препаратов, и необходимости принятия мер по недопущению возможности попадания флакона препарата в руки ребенка.

Проблема современных имидазолинов, а также средств на основе фенилэфрина в основном связана с сохраняющейся популярностью у пациентов «устаревших» форм препаратов (например, полиэтиленовых тубиков-капельниц и стеклянных флаконов без специальной крышки с пипеткой), не имеющих дозирующего устройства, что обуславливает вероятность произвольной передозировки препарата. Необходимо также обратить вни-

мание на возможность вскрытия ребенком данных видов флаконов по причине недосмотра, что нередко приводит к тяжелейшим последствиям.

С учетом вышеизложенного и невозможностью полного отказа от применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике можно попытаться уменьшить риски нежелательных явлений от применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей, соблюдая ряд правил.

1. Строго соблюдать разовую дозу и интервал между применениями назального деконгестанта в течение суток.

2. Использовать только формы препарата с концентрацией действующего вещества, разрешенного к применению по возрасту ребенка.

3. Отдавать предпочтение препаратам на основе ксилометазолина и оксиметазолина, имеющих более выраженный и продолжительный вазоконстрикторный эффект по сравнению с фенилэфрином, нафазолином и тетризолином, при хорошем профиле безопасности. От препаратов на основе нафазолина в педиатрической практике лучше отказаться вовсе.

В случае выбора препарата на основе ксилометазолина и оксиметазолина следует отдавать предпочтение оригинальным

препаратам. Так, при выборе оксиметазолина — оригинальному препарату Називин, который имеет линейку спреев с современной системой дозирования и отсутствием консервантов для детей всех возрастов с 0 лет. Доказательная база по оригинальному оксиметазолину составляет более 70 клинических исследований, включая исследование с участием беременных женщин и детей грудного возраста, подтверждающих безопасность использования оксиметазолина у детей и низкий уровень негативного влияния на мерцательный эпителий слизистой оболочки носа.

4. Отдавать предпочтение препаратам, имеющим дозирующее устройство.

5. Отдавать предпочтение препаратам, исключающим возможность вскрытия флакона ребенком при недосмотре, и строго хранить все лекарства в недоступном для ребенка месте.

6. Для минимизации местных побочных эффектов от применения назальных сосудосуживающих препаратов отдавать предпочтение средствам, не содержащим антисептиков-консервантов, и не использовать данные препараты в лечении воспалительной патологии носа более 10 дней.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гарашенко Т.И., Гуров А.В., Свистушкин В.М., Сапова К.И., Казанова А.В., Максимова Е.А. *Острый синусит. Клинические рекомендации*. 2016. [Riazantsev SV, Karneeva OV, Garashenko TI, Gurov AV, Svistushkin VM, Sapova KI, Kazanova AV, Maksimova EA. *Acute sinusitis. Clinical recommendations*. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> (In Russ.)].
2. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Гуров А.В., Рязанцев С.В., Максимова Е.А., Казанова А.В. *Отит средний острый. Клинические рекомендации*. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> [Karneeva OV, Poliakov DP, Gurov AV, Riazantsev SV, Maksimova EA, Kazanova AV. *Acute otitis media. Clinical recommendations*. 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> (In Russ.)].
3. Taverner D, Latte GJ. WITHDRAWN: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15(2):CD001953. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001953.pub4>
4. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. 2012 (EP3OS). *Rhinology*. 2012;50(23):1-299. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>
5. Заплатников А.Л. Топические деконгестанты в педиатрической практике: безопасность и клиническая эффективность. *Журнал «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского*. 2006;6:69-75. [Zaplatnikov AL. Topical decongestants in pediatric practice. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2006;6:69-75. (In Russ.)].
6. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов в педиатрической практике. *Российская ринология*. 2014;1:12-14. [Tulupov DA, Karpova EP. O bezopasnosti primeneniya nazal'nykh sosudosuzhivayushchikh preparatov v pедиатрической практике. *Rossiyskaya rinologiya*. 2014;1:12-14 (In Russ.)].
7. Hofmann T, Koidl B, Wolf G. Invitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie*. 1995;74(9):564-567.
8. Boek WM, Graamans K, Natzijl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2002;112(3):570-573. <https://doi.org/10.1097/00005537-200203000-00029>
9. 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):30-38. <https://doi.org/10.1055/s-2007-966891>
10. Deitmer T, Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestant on ciliary beat frequency in vitro. *Rhinology*. 1993;31(4):151-153.
11. Hofmann T, Koidl B, Wolf G, et al. Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(4):440-445. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.4.440>
12. Васина Л.А. Влияние местных деконгестантов, содержащих раствор ксилометазолина, на цилиарную активность реснитчатых клеток. *Российская ринология*. 2008;3:14-17. [Vasina LA. Effect of topical decongestants containing a solution of xylometazoline on the ciliary activity of ciliated cells. *Rossiyskaya rinologiya*. 2008;3:14-17. (In Russ.)].
13. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Сосудосуживающие препараты в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия. *Педиатрия*. 2012;1:18-24. [Karpova EP, Tulupov DA. Vasoconstrictor drugs in pediatric practice. Effective pharmacotherapy. *Pediatrics*. 2012;1:18-24. (In Russ.)].
14. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология*. 2007;1:43-49. [Lopatin AS. Vasoconstrictor drugs: mechanism of action, clinical application and side effects. *Rossiyskaya rinologiya*. 2007;1:43-49.]
15. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and Cold Medication Use by US Children, 1999—2006: Results From the Slone Survey. *Pediatrics*. 2008;122(2):323-329. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0284>
16. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Canadian Family Physician*. 2009;55(11):1081-1083.
17. Wenzel S, Sagowski C, Laux G. Course and therapy of intoxication with imidazoline derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(7):979-983. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.02.011>

Поступила 22.02.18