

Bezpieczeństwo aerozoli do pielęgnacji nabłonka górnych dróg oddechowych

Safety of sprays for nursing upper respiratory tract epithelium

mgr farm. Joanna Krajewska

Apteka Szpitalna Szpitala Specjalistycznego „INFLANCKA” w Warszawie

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Aerozole do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych różnią się stężeniem, składem, sposobem zapewniania jałowości podczas stosowania oraz kształtem aplikatora. Bezpieczeństwo i zasadność stosowania konserwantów w aerozolach donosowych jest często kwestionowana ze względu na ich toksyczność. Wybór odpowiedniego produktu powinien uwzględniać wiek oraz stan zdrowia pacjenta. **Słowa kluczowe:** higiena nosa, woda morska, konserwanty, chlorek benzalkoniowy, alergia, osmolarność.

Abstract: Sprays for upper respiratory tract nursing differ in concentration, composition, the method of ensuring sterility after opening and the shape of the applicator. Safety and sense of using preservatives in nasal sprays are often questioned because of their toxicity. When selecting a product the age and general health of the patient should be taken into consideration. **Keywords:** nasal hygiene, seawater, preservatives, benzalkonium chloride, allergy, osmolarity.

■ Wprowadzenie

Codzienne oczyszczanie nosa specjalistycznymi aerozolami donosowymi jest obecnie zabiegiem zalecanym do wykonywania w całej populacji, w tym również u dzieci i niemowląt już od pierwszych dni życia. U osób zdrowych ma to na celu przede wszystkim stałe utrzymywanie śluzówki nosa w dobrej kondycji i zwiększanie jej odporności na infekcje oraz alergie, także w niesprzyjających warunkach zewnętrznych (klimatyzacja, przesuszone powietrze, sezon przeziębieniowy oraz okres pylenia roślin). W stanach patologicznych z kolei (nieżyt nosa, zapalenie zatok, rekonwalescencja po zabiegach laryngologicznych) aerozole pielęgnacyjne mają za zadanie usprawniać proces oczyszczania górnych dróg oddechowych z patologicznej wydzieliny i tym samym przyspieszać powrót do zdrowia. W ostatnich latach, wraz ze spopularyzowaniem zabiegów codziennego oczyszczania górnych dróg oddechowych, obserwowany jest również dynamiczny wzrost rynku przeznaczonych do ich wykonywania preparatów OTC. Poszczególne produkty różnią się nie tylko stężeniem, ale także źródłem pozyski-

wania, składem i technologią opakowań. Wybór produktu właściwego dla wieku i stanu zdrowia pacjenta jest kluczowy z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności wykonywanych zabiegów [1,2,3,4].

■ Fizjologiczne funkcje nabłonka górnych dróg oddechowych

Nabłonek górnych dróg oddechowych odpowiada szereg procesów newralgicznych, takich jak ogrzanie, nawilżenie oraz oczyszczenie wdychanego powietrza z zanieczyszczeń mechanicznych, alergenów i patogenów. Pod względem anatomicznym jest to wielowarstwowy nabłonek migawkowy, złożony z urzęsionych komórek walcowatych (80%) oraz wydzielających śluz komórek kubkowych (20%), przy czym udział komórek urzęsionych zwiększa się w miarę przemieszczania się do tyłu jamy nosa oraz w obrębie zatok przynosowych. Wydzielany przez komórki śluzowe śluz w swych dolnych warstwach jest dobrze uwodnionym zolem (łatwym do przesuwania ruchem rzęsek), zaś w górnej warstwie – gęstym żelem, do którego przyklejają się zanieczyszcze-

nia powietrza. Dzięki wykonującym około 1000 uderzeń na minutę rzęskom, śluz wraz z zatrzymanymi zanieczyszczeniami jest usuwany z prędkością około 5 mm/min, przez co nos uzdatnia ok. 6-7 litrów powietrza na minutę. Ten mechanizm określany jest mianem transportu śluzowo-rzęskowego [5]. Odpowiedni przepływ powietrza w górnych drogach oddechowych zapewnia także ich specyficzna budowa anatomiczna (m.in. duża powierzchnia przekroju poprzecznego, liczne przewężenia zmieniające przepływ powietrza z laminarnego na turbulentny). W efekcie tuż za przedsionkiem jamy nosowej zatrzymywane jest ok. 90% większych cząsteczek (powyżej 10 mikrometrów). Aby proces uzdatniania powietrza był jeszcze bardziej skuteczny, transport śluzowo-rzęskowy jest wspomagany przez odruchy takie jak kaszel, kichanie oraz mechanizmy immunologiczne (m.in. przeciwciała obecne w błonie śluzowej, zdolne do fagocytozy granulocyty i makrofagi oraz system swoistej odpowiedzi immunologicznej, której komórkami efektorowymi są limfocyty cytotoksyczne i limfocyty NK).

Sprawne funkcjonowanie wszystkich tych mechanizmów sprawia, że mimo stałego kontaktu z alergenami i patogenami, większość infekcji górnych dróg oddechowych ma charakter samoograniczający się, a powikłania w postaci infekcji dolnych dróg oddechowych są niezbyt częste [3].

■ Zaburzenia funkcjonowania nabłonka dróg oddechowych

Stała ekspozycja na liczne, szkodliwe czynniki środowiskowe może niekiedy przerosnąć naturalne mechanizmy obronne górnych dróg oddechowych, w efekcie czego dochodzi do rozwoju infekcji lub alergicznego nieżytu nosa [3]. Przewlekłe oddychanie zbyt suchym powietrzem

(centralne ogrzewanie, klimatyzacja) powoduje wysychanie warstwy śluzowej, przez co wdychane zanieczyszczenia nie są skutecznie zatrzymywane i usuwane. Umożliwia to wirusom

(m.in. przeziębienia, grypy) oraz alergenom oddziaływanie na komórki, u których powodują wzrost przepuszczalności błon komórkowych i tym samym generują powstanie wysięku, uwolnienie mediatorów stanu zapalnego (bradykini-

ny, histaminy i tachykinin) oraz prowadzą do znacznego przekrwienia i obrzęku. Zespół tych objawów określany jest mianem nieżytu nosa.

Powstająca w jego przebiegu patologiczna, zbyt gęsta wydzielina blokuje prawidłowy ruch rzęsek, a zalegając w nosie stwarza idealne warunki do namnażania się bakterii chorobotwórczych, np. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* oraz *Chlamydia pneumoniae*. Sytuację może dodatkowo pogorszyć niewłaściwe stosowanie miejscowych sympatykomimetyków (ksylometazolina, oksymetazolina), które w pierwszej fazie przeziębienia szybko redukują objawy nieżytu (w ciągu 3 do 10 godzin), ale ich przewlekłe stosowanie (powyżej 5 dni) może uzależniać i prowadzić do anemizacji śluzówki nosa oraz jego przewlekłego, polekowego nieżytu. Sprawność transportu śluzowo-rzęskowego może być ponadto upośledzona przez zbyt dużą ilość wdychanych zanieczyszczeń powietrza (smog) oraz w przebiegu wrodzonych dyskinez rzęsek, chorób z zaburzeniami wydzielania śluzu (mukowiscydoza) oraz w stanach po operacjach laryngologicznych [6,7,8].

Podstawą profilaktyki i leczenia wszelkich stanów patologicznych związanych z zaburzeniami funkcjonowania nabłonka dróg oddechowych jest jego codzienna higiena, polegająca na oczyszczaniu i nawilżaniu specjalistycznymi aerozolami donosowymi.

Podstawowy mechanizm oddziaływania wszystkich preparatów pielęgnacyjnych na błonę śluzową górnych dróg oddechowych wykorzystuje zjawisko osmozy.

■ Mechanizm działania preparatów do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych

Podstawowy mechanizm oddziaływania wszystkich preparatów pielęgnacyjnych na błonę śluzową górnych dróg oddechowych wykorzystuje zjawisko osmozy, polegającej na spontanicznej dyfuzji cząsteczek rozpuszczalnika przez błonę półprzepuszczalną, z roztworu bardziej stężonego (hipertonicznego) do roztworu mniej stężonego (hipotonicznego), aż do momentu wyrównania stężeń, czyli do uzyskania izotoniczności. W organizmie człowieka charakter półprzepuszczalny mają błony komórkowe, przez które może zachodzić dyfuzja cząsteczek wody. W rezultacie komórki umieszczone w roztworach hipotonicznych pęcznieją, natomiast w roztworach hipertonicznych tracą wodę i kurczą się.

Roztworem izotonicznym wobec komórek ludzkiego organizmu w stanie fizjologicznym jest m.in. 0,9% roztwór chlorku sodu. Efekt uzyskiwany po aplikacji preparatu pielęgnacyjnego w pierwszej kolejności zależy zatem od jego stężenia.

Roztwory izotoniczne przede wszystkim nawilżają nadmiernie wysuszone komórki błony śluzowej, podczas gdy preparaty hipertoniczne odciągają z nich nadmiar wody i tym samym redukują obrzęk. Podanie płynu hipertonicznego na nieobrzęknięte komórki w stanie fizjologicznym może z kolei działać drażniaco [9;2].

W związku z tym *preparaty izotoniczne* rekomenduje się do codziennego stosowania w całej populacji (już od pierwszych dni życia), przede wszystkim u osób zdrowych. Ma to na celu wspomaganie usuwania zatrzymanych w śluzie alergenów i zanieczyszczeń powietrza (np. pochodzących ze smogu) oraz zapewnienie odpowiedniego nawilżania komórek w niesprzyjających warunkach otoczenia (np. w sezonie grzewczym lub w związku z przebywaniem w pomieszczeniach klimatyz-

owanych). Stwierdzono, że takie postępowanie jest szczególnie korzystne w sezonie grypowym (zmniejsza ryzyko zachorowania, łagodzi objawy i skraca czas trwania choroby, ogranicza konieczność stosowania innych leków i zmniejsza ilość koniecznych konsultacji lekarskich) oraz u osób uczulonych w sezonie alergicznym (okres pylenia roślin) [10,11,12].

W grupie noworodków, w związku z ograniczonymi możliwościami samodzielnego oczyszczania noska, jego codzienne płukanie nie tylko zmniejsza ryzyko infekcji dróg oddechowych i alergii, ale również ogranicza częstość występowania zaburzeń odżywiania, oddychania i bezsenności u dziecka, mających często źródło w niedrożności nosa [10,13].

Roztwory hipertoniczne są natomiast zalecane głównie w jednostkach chorobowych przebiegających z nieżytem nosa, takich jak przeziębienie, grypa, katar sienny, zapalenie zatok oraz obrzęki i wysięk po zabiegach laryngologicznych. Dzięki zdolności do odciągania wody z komórek śluzówki wspomagają redukcję obrzęku oraz upłynniają zalegającą wydzielinę i ułatwiają jej usunięcie [1,12]. W badaniach klinicznych wykazano, że ich stosowanie zwiększa skuteczność konwencjonalnego leczenia przeziębienia, przyspiesza ustępowanie objawów, zmniejsza ilość zażywanych leków oraz skraca czas gojenia, zmniejszając ryzyko powikłań po operacjach i zabiegach laryngologicznych [2,9].

■ Pozyskiwanie składników preparatów do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych

Pierwotnie do higieny nosa stosowano izo- lub hipertoniczne roztwory chlorku sodu, aktualnie ustępują one miejsca preparatom wody morskiej. Otrzymuje się ją bezpośrednio z mórz i oceanów, a następnie sterylizuje, poddaje badaniom chemicznym i mikrobiologicznym, odpowiednio rozcieńcza i rozlewa do jałowych opakowań jednostkowych. Otrzymywany w ten

marimer

Jedyna taka rodzina wód morskich

0+ Jedyny na rynku roztwór 2,2% NaCl do nebulizacji

% Bezpieczeństwo stosowania już od 1 dnia życia

Odblokowywanie
dróg oddechowych³



Marimer nie zawiera konserwantów!^{1,2,3}

100% naturalna woda morską^{1,2}

0+ Specjalna formuła
od 1. dnia życia¹

Bezpieczna aplikacja¹

Odblokowywanie
nosa²

Nawilżanie
nosa¹

SAFETY TIP



GL/PL/MAR/REK/6/05-18

* Nagroda przyznana przez „Apteka Media” Sp. z o.o. w ramach publikacji „Świat Farmacji” na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród polskich farmaceutów.

1. Informacje zamieszczone na ulotce przyproduktowej Marimer baby izotonicy 2. Informacje zamieszczone na ulotce przyproduktowej Marimer baby hipertonicznej

3. Informacje zamieszczone na opakowaniu zewnętrznym Marimer Inhalation

10 lat
glenmark

sposób preparat, poza chlorkiem sodu, zawiera szereg dodatkowych minerałów, wywierających plejotropowy efekt na nabłonek dróg oddechowych. Dzięki obecności jonów magnezu woda morska działa przeciwzapalnie (poprzez hamowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego oraz apoptozy komórek błony śluzowej wespół z jonami cynku), natomiast jony wapnia biorą udział w regulowaniu częstości i synchronizacji ruchów rzęsek nabłonka migawkowego (dzięki oddziaływaniu na specyficzne receptory błonowe). Potas z kolei wspomaga regenerację komórek nabłonkowych, a wodorowęglany (poza buforowaniem roztworu) powodują zmniejszenie lepkości śluzu, co ułatwia jego usuwanie w drodze transportu śluzoworzęskowego [2]. Wśród licznych dostępnych na rynku preparatów do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych obok tych pozyskiwanych z wody morskiej wciąż dostępne są również preparaty będące roztworami chlorku sodu bądź chemicznymi roztworami różnych soli mineralnych, nadsładowującymi skład wody morskiej.

■ Bezpieczeństwo aerozoli do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych

Preparaty OTC do pielęgnacji dróg oddechowych (zarówno izo-, jak i hipertoniczne) powszechnie uchodzą za bezpieczne. Należy jednak pamiętać, że poszczególne produkty różnią się technologią wytwarzania, kształtem (i tym samym bezpieczeństwem) aplikatorów, jak również sposobem zapewniania trwałości i jadalności produktu po otwarciu (specjalne opakowania bądź stosowanie środków konserwujących) [14].

W ostatnim czasie zwraca się coraz większą uwagę na bezpieczeństwo konserwantów preparatów donosowych, spośród których zastosowanie praktycznie wyłącznie ma wciąż *chlorek benzal-*

koniowy (BAC), będący mieszaniną organicznych związków chemicznych należących do czwartorzędowych soli amoniowych. Należy on do związków powierzchniowo czynnych z grupy detergentów (tenzydów) kationowych, których efekt bakteriobójczy związany jest z hamowaniem procesów enzymatycznych bakterii, a jego siła wzrasta wraz ze wzrostem stężenia. Wątpliwości co do bezpieczeństwa tej substancji budziły w pierwszej kolejności liczne wyniki badań na zwie-

rzętach, potwierdzające jego toksyczność. Aktualnie chlorek benzalkoniowy uchodzi za substancję o dużym potencjale alergizującym, dla której opisywano m.in. przypadki wywoływania zapalenia skóry lub silnej reakcji alergicznej po zastosowaniu opatrunków gipsowych z BAC. Jego podanie do worka spojówkowego (krople oczne, płyny do przetrzymywania lub mycia soczewek kontaktowych) może być przyczyną pieczenia oczu, uczucia obecności ciała obcego oraz przekrwienia i/lub obrzęku spojówek.

W przypadku preparatów donosowych BAC może wywierać szkodliwy wpływ na rzęski, wywoływać obrzęk oraz dodatkowo wysuszać śluzówkę [15,16]. Stosowanie konserwantów w preparatach donosowych jest także kwestionowane ze względu na dostępność zaawansowanych rozwiązań technologicznych, pozwalających na tworzenie wielodawkowych opakowań, chroniących produkt przed skażeniem przez cały czas jego stosowania. Umożliwia to np. umieszczenie u wylotu końcówki dozującej specjalnych filtrów wyjąławiających (o średnicy porów 0,22 µm) lub powleczenie stykającego się z roztworem mechanizmu dozującego bakteriobójczymi jonami srebra [17].

W przypadku dzieci i niemowląt istotną kwestią jest również zwrócenie szczególnej uwagi na kształt końcówki dozującej – zbyt duży lub nieergonomiczny aplikator może uniemożliwić bezpieczne dozowanie preparatu [13,17].

Dzięki obecności jonów magnezu woda morska działa przeciwzapalnie (poprzez hamowanie uwalniania mediatorów stanu zapalnego oraz apoptozy komórek błony śluzowej wespół z jonami cynku).

Podsumowanie

Szeroka gama dostępnych bez recepty aerozoli do pielęgnacji nabłonka dróg oddechowych, różniących się stężeniem, składem i opakowaniem, może nastrożać wielu trudności pacjentom. Dobranie skutecznego i bezpiecznego preparatu wymaga uwzględnienia zarówno wieku, jak i stanu zdrowia pacjenta i najczęściej pozostaje w gestii farmaceuty.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku dzieci oraz alergików – w tych grupach należy bezwzględnie unikać produktów konserwowanych chlorkiem benzalkoniowym, o dużym potencjale alergizującym, wybierając w ich miejsce nowoczesne produkty, dostępne w wygodnych, wielodawkowych opakowaniach. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na kształt i rozmiar aplikatora (ergonomiczny kształt jest szczególnie istotny w przypadku niemowląt) oraz na skład produktu. © P

Head Neck Surg. 2008;134(1):67-74.

14. Jachowicz R. Farmacja praktyczna, str. 478-488. Warszawa : PZWL, 2007.

15. Świersz R, Hałatek T, Majcherek W, Grzeleńska Z, Wąsowicz W. Toksyczne działanie chlorku benzalkoniowego na zwierzęta i ludzi. Medycyna Pracy 2007;58(2):139-142.

16. Bernstein IL. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. . Journal of allergy and clinical immunology, 2000, 105.1: 39-44.

17. Bouille G, Marx D. W poszukiwaniu optymalnego opakowania - donosowy spray roztworu soli. Przemysł Farmaceutyczny 1/2013.

mgr farm. Joanna Krajewska

joanna.krajewska@ymail.com

Nadesłano: 25.05.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Author Manuscript. Saline Nasal Irrigation for Upper Respiratory Conditions. Am Fam Physician. 2009 November 15; 80(10): 1117-1119.
2. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, Durand M, de Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015 Nov;132(5):281-5. doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.001. Epub 2015 Sep 3. Review.
3. Koziol-Montewka M. Drogi oddechowe jako wrota zakażeń – interakcje gospodarz-patogen. Nowa Medycyna 1/2009, s. 3-7.
4. Lange J, Marczak H. Infekcje dróg oddechowych u dzieci. <https://pediatria.mp.pl/choroby/ukladoddechowy/137909,infekcje-drog-oddechowych-u-dzieci>.
5. Cichocka-Jarosz E, Kwinta P. Diagnostyka chorób błony śluzowej nosa u dzieci: rynoskopia przednia, badanie cytologiczne, test sacharynowy. <http://www.mp.pl/otolaryngologia/zabiegi/116315,diagnostyka-chorob-blony-sluzowej-nosa-u-dzieci-rynoskopia-przednia-badanie-cytologiczne-test-sacharynowy>.
6. Rutter P. Opieka farmaceutyczna. Objawy, rozpoznanie i leczenie. str. 145-150. Wrocław : Urban & Partner, 2006.
7. Jachowicz R. Farmacja praktyczna, str. 276-277. Warszawa: PZWL, 2007.
8. Rygalski M, Zawisza E. Postępowanie terapeutyczne w przeziębieniu. Lek w Polsce VOL 25 NR 9'15 (292).
9. Čulig J, Leppée M, Včeva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. Medicinski Glasnik, Volumen 7, Number 2, August 2010.
10. Alkiewicz J. Zastosowanie aerozolu fizjologicznego roztworu wody morskiej w terapii pediatrycznej. Nowa Pediatria 4/2002, s. 277-280.
11. Tano L, Tano K. A Daily Nasal Spray with Saline Prevents Symptoms of Rhinitis. Acta Oto-laryngologica [01 Nov 2004, 124(9):1059-1062].
12. Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. Canadian Family Physician February 2003, 49 (2) 168-173;.
13. I, Ślapak, et al. Efficacy of Isotonic Nasal Wash (Seawater) in the Treatment and Prevention of Rhinitis in Children. Arch Otolaryngol