

Е.Л. САВЛЕВИЧ¹, к.м.н., Н.Э. ДОРОЩЕНКО², к.м.н., И.С. СЛАВИНСКАЯ¹, С.Э. ФАРИКОВ¹¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва² Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва

ВАЖНЫЕ НЮАНСЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В РОТОГЛОТКЕ

И ВЫБОР ТАКТИКИ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Острые воспалительные заболевания ротоглотки занимают ведущую позицию по обращаемости за врачебной помощью среди всех возрастных категорий. Они характеризуются полиэтиологичностью, возможностью формирования микст-инфекции бактериальных возбудителей с респираторными вирусами. Компоненты бактериальных клеточных стенок, токсины, продукты распада тканей при цитолизе или апоптозе клеток в результате массивного выхода зрелых вирионов индуцируют эпителиальные клетки и макрофаги на активный синтез хемокинов MCP-1, MCP-3, RANTES, ИЛ-8, что приводит к усилению притока в очаг воспаления полиморфноядерных лейкоцитов с массовым выбросом биогенных аминов, лизосомальных ферментов, катионных белков, высвобождением арахидоновой кислоты, которая ступенчато превращается в эйкозаноиды. Системное применение НПВС может приводить к НПВС-ассоциированным гастропатиям. Хорошая доступность органа-мишени при заболеваниях ротоглотки позволяет проводить целенаправленное местное лечение. Бензидамина гидрохлорид (Тантум® Верде) относится к группе противовоспалительных препаратов супрессоров синтеза цитокинов, дополнительно обладает выраженным обезболивающим действием. Приведены данные наблюдательного исследования по оценке эффективности препарата Тантум Верде® при лечении острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, боль в горле, воспаление, цитокины, простагландины, НПВС, Тантум Верде, бензидамина гидрохлорид.

E.L. SAVLEVICH¹, PhD in medicine, N.E. DOROSCHENKO², PhD in medicine, I.S. SLAVINSKAYA¹, S.E. FARIKOV¹¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow² Combined Hospital and Outpatient Clinic of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

IMPORTANT FACTORS OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN THE OROPHARYNX AND OPTIMAL TREATMENT REGIMES SELECTION
Acute inflammatory diseases of the oropharynx dominate the medical aid appealability among all age categories. Such diseases are characterized by poly-ethiology and may form a mixed infection with bacteria and respiratory viruses. Components of bacterial cell walls, toxins, decay products of tissues during cytolysis or apoptosis of cells as a result of massive output of mature virions induce epithelial cells and macrophages for active synthesis of chemokines MCP-1, MCP-3, RANTES, IL-8, which leads to increased inflow of polymorphonuclear leukocytes to the inflammatory focus and a mass release of biogenic amines, lysosomal enzymes, cationic proteins, the release of arachidonic acid, which gradually turns into eicosanoids. Systemic use of NSAIDs can cause NSAID-associated gastropathies. Good accessibility of the target organ in diseases of the oropharynx allows target organ-specific delivery of local treatment. Benzidine hydrochloride (Tantum® Verde) refers to the group of anti-inflammatory suppressor of cytokines and also has a pronounced analgesic effect. The article provides data of the follow-up study of the efficacy of Tantum Verde® in the treatment of acute tonsillopharyngitis in outpatient settings.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, sore throat, inflammation, cytokines, prostaglandins, NSAIDs, Tantum Verde, benzidine hydrochloride.

ВВЕДЕНИЕ

Острые воспалительные заболевания ЛОР-органов являются одной из ведущих проблем современного здравоохранения и занимают лидирующее положение по обращаемости за врачебной помощью, временной утрате трудоспособности, количеству потребляемых лекарств среди всех возрастных категорий. Основной этиологической причиной острых фарингитов в 70–85% являются респираторные вирусы: риновирусы, аденовирусы, коронавирусы, вирусы гриппа и респираторно-синцитиальные вирусы. Среди бактериальных возбудителей наибольшее значение имеет β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), золотистый стафилококк (*S. aureus*), кото-

рый часто формирует микст-инфекции с респираторными вирусами или в 20% является моновозбудителем воспалительного процесса задней стенки глотки или/и небных миндалин [1]. При этом вне зависимости от природы возбудителя почти 100% больных при острых респираторных заболеваниях жалуются на чувство инородного тела, жжения, першения, сухости в ротоглотке и боль при глотании, различающихся разной степенью выраженности [2]. К другим инфекционным агентам относят *Arcanobacterium haemolyticum*, где клинические проявления фарингита возникают одновременно со scarlatinoподобной сыпью, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia* и *Chlamydia pneumonia* [3, 4].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Начальное звено патогенеза любого острого тонзиллофарингита – воспалительный процесс в месте входных ворот инфекции. При инфекционной инвазии слизистой ротоглотки компоненты бактериальных клеточных стенок, токсины, продукты распада тканей при цитолизе или апоптозе клеток в результате массивного выхода зрелых вирионов индуцируют эпителиальные клетки и макрофаги к активному синтезу хемокинов (MCP-1, MCP-3, RANTES, ИЛ-8), которые, в свою очередь, приводят к притоку в очаг воспаления нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов [5]. Таким образом, воспаление – это неспецифическая реакция организма, выраженность которой связана с активностью различных медиаторов: хемокинов, цитокинов, биогенных аминов, лизосомальных ферментов, катионных белков и прочих биологически активных веществ, приводящих в конечном итоге к альтерации, деструкции и окислительному стрессу [6]. Этот процесс развивается по принципу каскадной реакции и регулируется вышеперечисленными химическими веществами. При вирусном поражении верхних дыхательных путей организму выгоднее нейтрализовать вирусы на этапе их нахождения в эпителиальной клетке, до момента появления новых копий вируса и инфицирования здоровых клеток.

Для того чтобы предотвратить процесс распространения вируса, CD8+-цитотоксический лимфоцит распознает инфицированную вирусом клетку и активируется. Затем происходит выброс цитотоксических белков, к которым относятся перфорин, гранзим. Перфорин встраивается в мембрану пораженной клетки и образует там поры. С помощью эндоцитоза клетка старается их ликвидировать и при этом захватывает гранзим, который индуцирует ее апоптоз и конечную гибель [7]. Помимо регуляторов клеточного и гуморального иммунитета с их противовирусными и цитотоксическими свойствами, к процессу воспаления подключены про- и противовоспалительные цитокины, которые их активируют.

К провоспалительным цитокинам, которые обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа, относятся интерлейкины 1, 2, 6, 8, ФНО- α , интерферон- γ . Эти цитокины повышают проницаемость кровеносных сосудов и обеспечивают направленную миграцию клеток из крови в зону проникновения патогена. Системное действие этих цитокинов связано с синтезом эндогенных пирогенов – ФНО- α и ИЛ-1, которые, в свою очередь, стимулируют синтез простагландинов E1- и E2-типа [8], что проявляется в виде синдрома общей интоксикации: лихорадки с ознобом, головной боли, тяжести в голове, рефлекторной тахикардии и других проявлений. Именно простагландины являются целью противовоспалительной медикаментозной терапии.

К другой группе цитокинов, которые ограничивают развитие острой фазы инфекционного воспаления, относятся интерлейкины 4, 10, TGF- β [8]. Они способны подавлять транскрипцию генов провоспалительных цитокинов в клетках-продуцентах. Так, ИЛ-4 и ИЛ-10 в моноцитах и макрофагах подавляют продукцию ПГЕ₂, супер-

нитроксидных радикалов, респираторный взрыв, а также образование ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , в лимфоцитах ингибируют синтез ИЛ-2, ИНФ- γ .

Важно учитывать, что действие противовоспалительных цитокинов бывает недостаточным, на фоне этого проявляется избыточное действие провоспалительных цитокинов, что говорит о необходимости поддержания баланса между ними, в том числе медикаментозным способом [9].

МЕСТНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЕ

На сегодняшний день на рынке РФ присутствует большое количество местных препаратов, применяемых для лечения боли в горле. Эти препараты представляют различные фармакологические группы, а также состоят из одного или комбинации действующих веществ. Распространенными препаратами для лечения боли в горле являются препараты на основе бензидамина, флурбипрофена, мирамистина, хлоргексидина, гексетидина и т. д.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению острого тонзиллофарингита, утвержденным Минздравом России в 2016 г. [10], целью местной терапии является: быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома, других воспалительных явлений, профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки. Выделяют 4 основных фармакологических действия для лечения острого тонзиллофарингита: этиологическое действие (антибактериальное и противогрибковое), обезболивающее и противовоспалительное действие.

При рассмотрении спектра фармакологических действий разных препаратов от боли в горле на основании выделенных выше критериев особенно следует отметить оригинальный препарат на основе бензидамина Тантум® Верде (табл.). Этот спектр оценивался на основании данных из инструкций препаратов для местного применения, назначаемых в РФ, при диагнозах МКБ-10: J06, J03, J02. В качестве примеров выбраны следующие препараты: лизаты бактерий – поливалентный антигенный комплекс грамположительных и грамотрицательных бактерий: местные антимикробные препараты в комбинациях; антисептик и анестетик – цетилпиридиния хлорид + лидокаин; другие местные НПВС – флурбипрофен.

Тантум® Верде (бензидамин), наряду со свойствами антисептика, обладает широким антимикробным действием, но в отличие от антисептиков имеет прямое противовоспалительное действие, которое требуют современные клинические рекомендации РФ. Этот препарат относится к фармакологической группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и в отличие от других представителей этой группы, например флурбипрофена, имеет неклассический механизм действия, что является ключевым преимуществом бензидамина при его применении.

Как уже было сказано ранее, целью противовоспалительной терапии является снижение уровня простагландинов, являющихся клиническими индикаторами воспалительного процесса. Классические НПВС, например флурби-

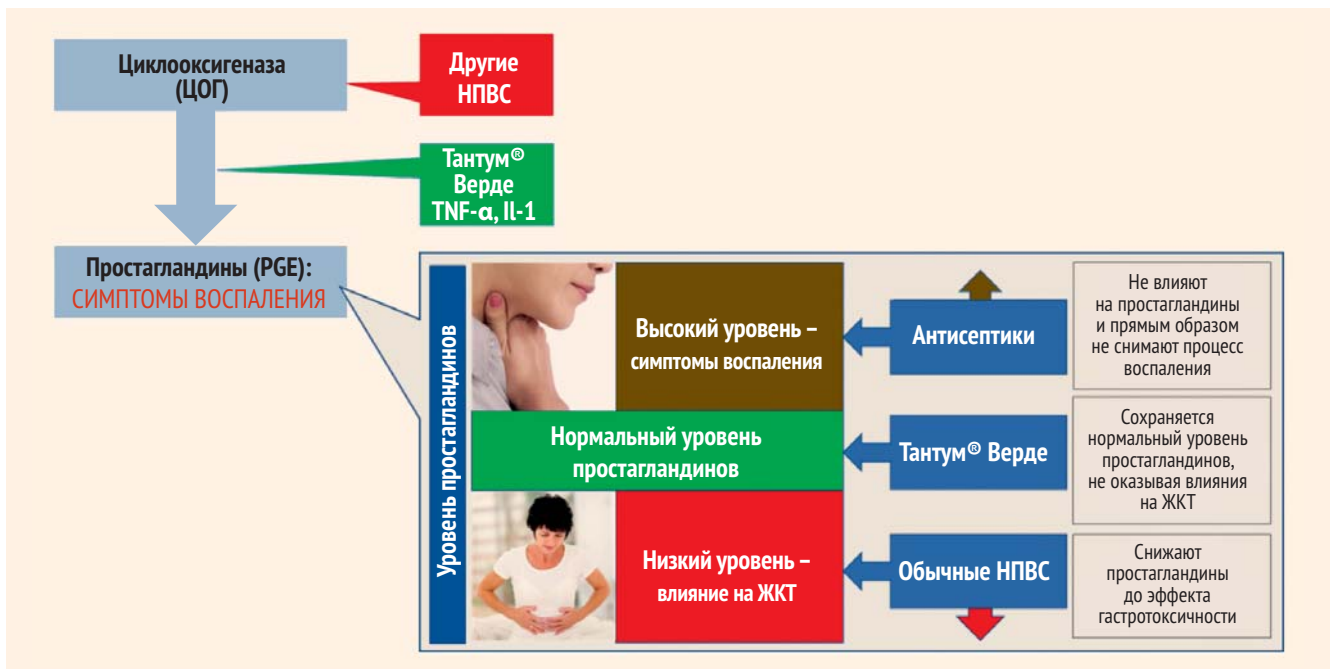
Таблица. Список фармакологических действий различных препаратов, применяемых при боли в горле

| Свойство \ Препарат | ТАНТУМ® ВЕРДЕ | Лизаты бактерий | Лизоцим-содержащие препараты | Местные антимикробные препараты | Антисептик + анестетик | Другие местные НПВС |
|---------------------------------------|---------------|-----------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| Антибактериальное действие | ДА | ДА | ДА | ДА | ДА | НЕТ |
| Фунгицидное действие | ДА | ДА | ДА | ДА | ДА | НЕТ |
| Снятие боли | ДА | НЕТ | НЕТ | НЕТ | ДА | ДА |
| Прямое противовоспалительное действие | ДА | НЕТ | НЕТ | НЕТ | НЕТ | ДА |

профен, ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ), которая является предшественником простагландинов, тем самым резко снижая уровень простагландинов, что является причиной развития гастротоксичности. Известно, что нормальный уровень простагландинов защищает слизистую желудка от агрессивной среды. Бензидамин же практически не влияет на ЦОГ, а селективно снижает высокий уровень простагландинов во время воспаления. Причиной высокого уровня простагландинов являются описанные выше медиаторы воспаления ФНО- α и ИЛ-1. Ингибируя ФНО- α и ИЛ-1, бензидамин снижает синтез простагландинов с высокого до нормального уровня, но не снижает их концентрацию ниже порога гастротоксичности (рис. 1) [11]. Помимо прямого противовоспалительного, Тантум® Верде обладает протективным действием, клиническое проявление которого проявляется в виде уменьшения отека и гиперемии слизистой в течение первых суток применения препарата [12]. Это связано со снижением TNF- α , которое приводит к уменьшению количества стресс-радикалов, вызывающих апоптоз клеток и замедление процесса реге-

нерации слизистой [13, 14]. Выраженность противовоспалительного действия у бензидамина оценена специалистами в США при тяжелых поражениях слизистой оболочки полости рта и ротоглотки в результате проводимой радиотерапии головы и шеи при онкозаболеваниях. На основании клинических рекомендаций [15] бензидамин (Тантум® Верде) имеет наивысший уровень и степень доказательности «1А» для лечения этих нежелательных проявлений при острых тяжелых воспалительных процессах.

Классические НПВС для местного применения имеют менее выраженный противовоспалительный эффект. Первые признаки анальгезирующего эффекта проявляются только через 15–30 мин, а полное купирование боли у 35% пациентов наступает в среднем через 1–2 ч после приема препарата [16]. При этом у 50% пациентов боль в горле сохраняется в течение первых суток, а видимый отек в большинстве случаев регрессирует только на 2–3-е сутки от момента начала лечения препаратом. Кроме того, препараты на основе флурбипрофена имеют ограничение в длительности применения – не более 3 дней.

Рисунок 1. Схема точек приложения противовоспалительного действия разных НПВС

В структуру молекулы бензидамина входит фрагмент молекулы анестетика, что позволяет демонстрировать препарату выраженные местные анестезирующие свойства уже с первой минуты применения [17]. При этом результаты крупного исследования по эффективности и безопасности применения препарата, насчитывающего 7 618 пациентов, демонстрируют высокий профиль безопасности препарата, так как встречаемость аллергических реакций составила менее 1%, а побочных эффектов, классифицированных как серьезные, отмечено не было [18]. Перекрестной аллергической реакции с местными анестетиками у бензидамина за 50 лет применения также не выявлено [19].

Все эти данные позволили нам провести наблюдательное исследование по оценке клинической эффективности и удовлетворенности пациентов с острым тонзиллофарингитом при назначении оригинального препарата Тантум® Верде (бензидамин).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн пилотного исследования. Для предварительной оценки клинической эффективности препарата Тантум® Верде была проведена пилотная часть исследования. Пациенты отоларингологического отделения обоих полов на основании клинической картины (боль в горле, в том числе при глотании, чувство жжения, покалывания или ощущение инородного тела в ротоглотке, затруднение приема пищи, покашливание) и данных фарингоскопии (гиперемия слизистой задней стенки глотки, небных дужек и ткани небных миндалин, отдельные воспаленные лимфоидные гранулы при отсутствии налетов на небных миндалинах) были включены в исследование. Всем пациентам был проведен экспресс-тест на стрептококковую флору, и подавляющему большинству пациентов сделан посев на микрофлору со слизистой ротоглотки.

Всем пациентам, согласно рутинной практике учреждения, проводилось орошение слизистой ротоглотки препаратом Тантум® Верде (0,255 мг/доза) в виде аэрозоля, с режимом дозирования по 4–8 доз каждые 3 ч в течение 5–7 суток в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, преимущественно в виде монотерапии, но не исключающей назначения системной антимикробной терапии по показаниям. Оценка клинической приверженности исследуемого препарата осуществлялась на основании нивелирования в динамике клинической симптоматики и жалоб пациента, высокого профиля безопасности препарата, а также соблюдения режима 5-дневной терапии. Также проводилась оценка выраженности симптомов у пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до применения препарата, в течение первой минуты после применения и через 5 ± 2 дней лечения пациента.

Перед началом лечения и на 5 ± 2 день болезни по 10-сантиметровой 100-балльной ВАШ пациенты давали оценку следующим симптомам: боль при глотании, ощущение жжения или инородного тела в ротоглотке, изменение общего самочувствия (слабость, усталость, снижение работоспособности). Одновременно оценивалась выраженность гиперемии слизистой оболочки ротоглотки.

На основании полученных клинически значимых данных была проведена основная часть исследования для более подробного изучения динамики болевого синдрома и клинических проявлений воспаления на более широкой выборке пациентов с острым катаральным тонзиллофарингитом.

Цель основного исследования: изучение приверженности и удовлетворенности лечения пациентов с острым катаральным тонзиллофарингитом в амбулаторной практике препаратом для симптоматического лечения бензидамин в виде спрея, 0,255 мг/доза (Тантум® Верде, производство Италия, оригинальный препарат).

Задачи основного исследования:

- 1) оценить структуру и выраженность симптомов воспаления у пациентов на момент первичного осмотра и повторного осмотра на 5-е сутки лечения;
- 2) оценить быстроту наступления и степень выраженности местного анальгезирующего эффекта препарата у пациентов с острым катаральным тонзиллофарингитом по сравнению с их исходным состоянием (до применения препарата);
- 3) оценить эффективность противовоспалительной терапии на 5 ± 2 сутки болезни при повторном приеме у врача;
- 4) оценить структуру инфекционных возбудителей острого катарального тонзиллофарингита в амбулаторной практике.

Описание исследования: на базе амбулаторного отоларингологического отделения ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в период с ноября 2016 г. по октябрь 2017 г. проведено пилотное и основное неинтервенционное несравнительное наблюдательное исследование.

Дизайн основной части исследования. Для включения в исследование были выбраны пациенты с острым катаральным тонзиллофарингитом, проходившие лечение в отоларингологическом отделении. Рутинно были записаны жалобы, анамнестические и демографические данные, оценивалось состояние слизистых оболочек ЛОР-органов (гиперемия, отек и т. д.). Осмотр проводился при первичном обращении пациента и повторно на 5 ± 2 день терапии. Оценка интенсивности болевого синдрома оценивалась также по данным ВАШ на первом и повторном визитах к врачу. На первом визите выраженность болевого синдрома изучалась до применения и через 45–60 с после нанесения препарата на заднюю стенку глотки. На повторном визите оценка боли в горле по ВАШ проводилась на 5 ± 2 сутки лечения препаратом Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза).

ВАШ представляет собой вариант 10-сантиметрового отрезка, в начале которого стоит 0 баллов – нет боли, а в конце 100 баллов – максимально возможная боль и на котором пациент произвольно в любом его месте от 0 до 100 включительно (10 см) отмечал «место», т. е. выбирал «оценку» своего самочувствия или субъективной выраженности боли. Результат оценивался врачом путем измерения линейкой на отрезке расстояния от 0 до места отметки пациентом в миллиметрах. Оценка первичного анальгези-

рующего действия препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза) проводилась врачом на первом визите в течение первой минуты от начала применения препарата путем подсчета времени с помощью секундомера на основании информации повторного заполнения пациентом ВАШ.

Оценка качественного и количественного состава микрофлоры отделяемого со слизистой ротоглотки производилась на первом визите до начала лечения путем получения биоматериала (мазка из зева) для посева на микрофлору в рамках рутинной клинической практики, одновременно выполнялся экспресс-метод диагностики β-гемолитического стрептококка группы А, стрептатест. Оценка приверженности и удовлетворенности обезболивающим и терапевтическим эффектами препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза) проводилась через 5 ± 2 дней лечения на повторном приеме у оториноларинголога путем сбора анамнеза за прошедший период времени от начала лечения.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- Возраст пациента от 18 до 99 лет.
- Больные мужского и женского пола с установленным диагнозом *острый тонзиллофарингит* в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями заболевания, которые подписали форму добровольного информированного согласия на обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- Возраст менее 18 лет.
- Период беременности и лактации.
- Аллергическая реакция на бензидамин и другие компоненты препарата в анамнезе.
- Непереносимость ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов.
- Наличие бронхиальной астмы.

Статистическая обработка

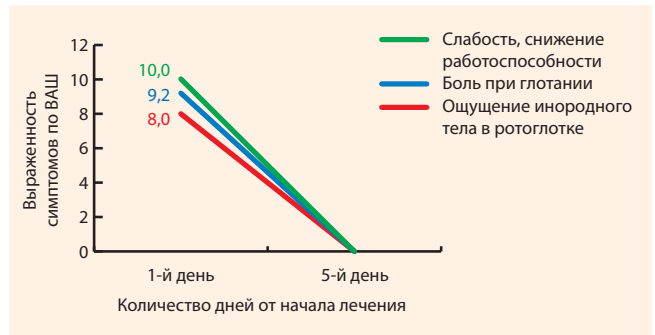
Для обработки данных использовали методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова – Смирнова. Сравнение производилось с применением t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни, критерия Вилкоксона. Взаимосвязь параметров осуществлялась при помощи методов корреляционного анализа Спирмена. Анализ различия частот признаков в независимых группах производился с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты пилотного исследования

В пилотное исследование было отобрано 20 пациентов в возрасте от 27 до 62 лет, среди которых женщин было 11 и 9 мужчин. В ходе анализа результатов проведенного пилотного исследования на фоне применения препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза) была отмечена положительная

Рисунок 2. Динамика клинических симптомов острого тонзиллофарингита у пациентов пилотной части исследования после применения препарата Тантум® Верде



динамика купирования всех изучаемых симптомов заболевания (рис. 2).

На 5-е сутки отсутствовали все симптомы заболевания. У 3 пациентов сохранялась гиперемия задней стенки глотки, которая была оценена в 2–3 балла, при этом больные никаких жалоб не предъявляли. Нежелательных лекарственных реакций при приеме препарата зафиксировано не было. По результатам микробиологического исследования данных за β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) получено не было. Значимых изменений в общем анализе крови также получено не было, при этом у 5 пациентов был обнаружен незначительный лейкоцитоз ($9,2–9,8 \times 10^9$ при верхней границе лабораторной нормы $8,8 \times 10^9$).

Клинический пример из пилотного исследования. Пациент К., мужчина, 1970 г. р., в течение суток отмечал боль при глотании, затруднение при приеме пищи, чувство жжения в глотке, общее недомогание, слабость. При осмотре – общее состояние удовлетворительное, температура $37,0^\circ\text{C}$, регионарные лимфоузлы не пальпируются. При фарингоскопии выявлена гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, мягкого неба, передних небных дужек, единичные гиперемированные гипертрофированные лимфоидные гранулы, увеличение небных миндалин I степени, в лакунах патологического содержимого нет. Налеты отсутствовали. При непрямой ларингоскопии наблюдалась незначительная гиперемия слизистой входа в гортань, надгортанник не изменен, валекулы, грушевидные синусы свободны, истинные голосовые складки серые, подвижные, голосовая щель широкая, голос звучный. Экспресс-тест на стрептококковую этиологию отрицательный. Данные клинического анализа крови: гемоглобин – 146 г/л, лейкоциты – $6,7 \times 10^9$, лимфоциты – 35%, СОЭ – 14 мм/ч.

Пациенту был поставлен диагноз *острый тонзиллофарингит*. Проводилось лечение – орошение слизистой глотки препаратом Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза) по 4 дозы 5 раз в сутки. На 5-е сутки отмечалась нормализация общего состояния, отсутствие всех жалоб, при осмотре – слизистая задней стенки глотки, небных дужек нормальной окраски, налетов нет.

Рисунок 3. Динамика наступления анальгезирующего эффекта после применения препарата Тантум® Верде у пациентов по времени (n = 45)

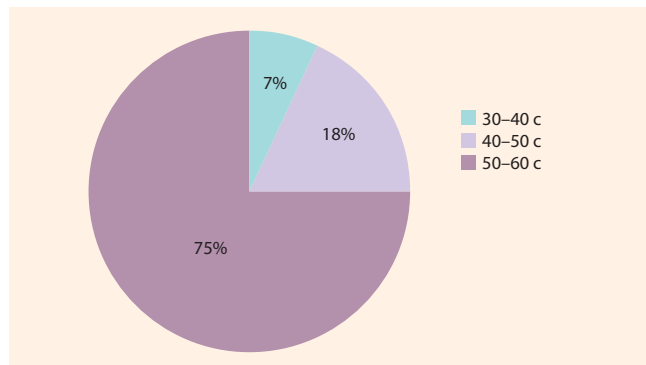
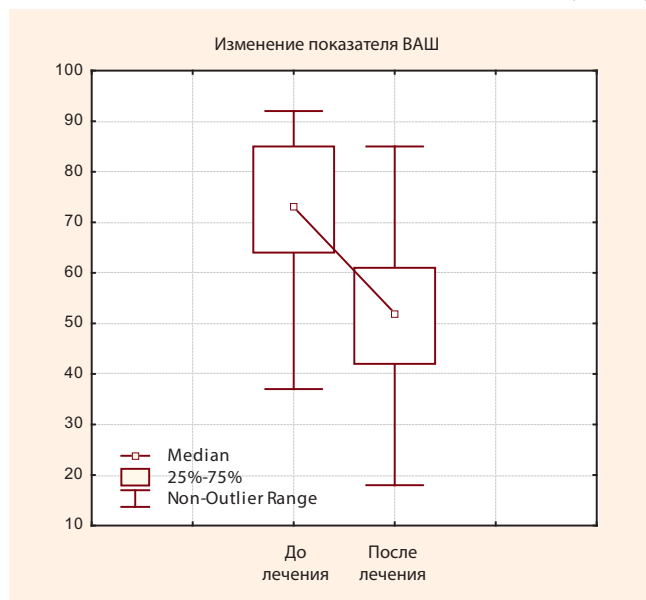


Рисунок 4. Динамика снижения болевого синдрома, в том числе при глотании, через 30–60 с применения препарата Тантум® Верде по данным шкалы ВАШ (n = 45)



Результаты основного исследования

В основную часть исследования было включено 45 пациентов с острым катаральным тонзиллофарингитом в возрасте от 20 до 71 года (средний возраст $43,11 \pm 11,77$ года), среди которых 24 (53,33%) женщины и 21 (46,67%) мужчина.

1. В ходе оценки структуры и выраженности симптомов воспаления у пациентов на момент первичного осмотра было выявлено, что по ВАШ выраженность боли, в том числе при глотании, была в среднем оценена в 72,6 балла ($SD \pm 13,6$). При этом в качестве причины начала воспалительного процесса 30 пациентов указывали на предшествующий контакт с больными ОРВИ (66,67%), 19 пациентов указывали на предшествующее переохлаждение (42,22%), 1 пациент – на сильную стрессовую ситуацию (2,22%).

2. В ходе оценки быстроты наступления и степени выраженности местного анальгезирующего эффекта препара-

та у пациентов с острым катаральным тонзиллофарингитом в сравнении с их исходным состоянием (до применения препарата) было выявлено, что анальгезирующий эффект после применения препарата Тантум® Верде в форме дозированного спрея (0,255 мг/доза) отмечался у всех пациентов (100%) в течение 60 с после применения. Структура анальгезирующего эффекта определена через 30–40 с у 3 пациентов (6,67%), через 40–50 с – у 8 пациентов (17,78%), через 50–60 с – у 34 пациентов (75,56%). Оценка показателей проводилась путем подсчета данных соответствующих временных отрезков, подсчета относительных данных (в %) и анализа различия частот признака в группах с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Эти данные статистически значимы ($p \leq 0,0001$) и представлены на рисунке 3. При этом боль в горле, в том числе при глотании, в течение 60 с после применения препарата была оценена на 51,1 балла по ВАШ ($SD \pm 14,95$). Это означает снижение интенсивности боли на 24,5 балла по сравнению с исходным уровнем боли в течение одной минуты после применения препарата в среднем по ВАШ. Различия статистически достоверны ($p \leq 0,001$) и представлены на рисунке 4.

3. В ходе оценки эффективности противовоспалительной терапии на 5 ± 2 сутки болезни на момент повторного приема у врача было показано, что отсутствовали все симптомы заболевания. Статистически достоверные данные получены для основных симптомов воспаления (температура тела, дискомфорт при глотании, сухость в горле). По данным осмотра гиперемия слизистой глотки не отмечалась ни у одного пациента по сравнению с первым визитом – у 44 пациентов (97,7%), а гиперемия небной дужки отмечалась только у 5 пациентов (11,11%) по сравнению с первым визитом – 41 пациент (91,1%). Кроме того, на втором визите не определялась гиперемия миндалин, в то время как на первом визите она отмечалась у 16 пациентов (35,55%). Все данные имеют статистически достоверные различия ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 5. Фарингоскопическая картина положительной динамики воспалительного процесса на фоне применения препарата представлена на рисунке 6. Антибиотикотерапия проводилась только 2 пациентам (4,44%).

Рисунок 5. Динамика проявлений симптомов воспаления на основании осмотра пациентов на первом и втором визите у врача

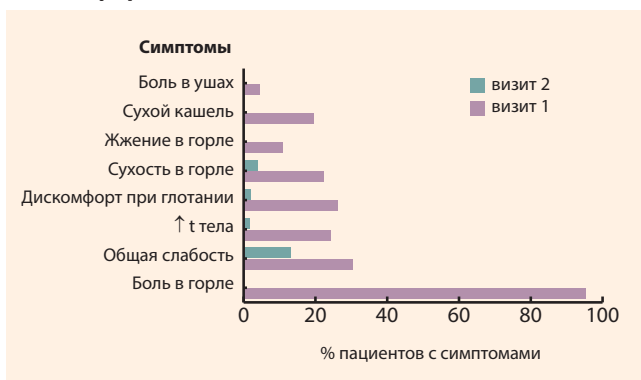
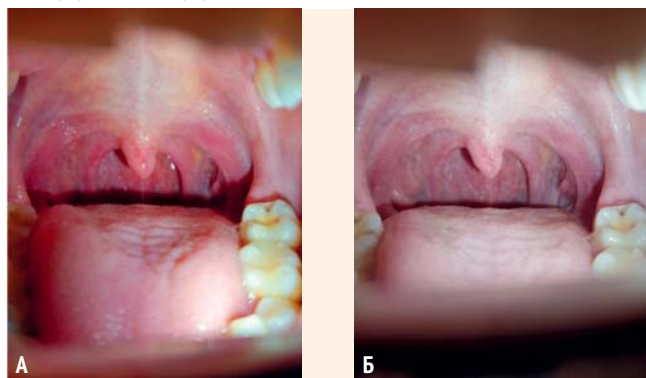


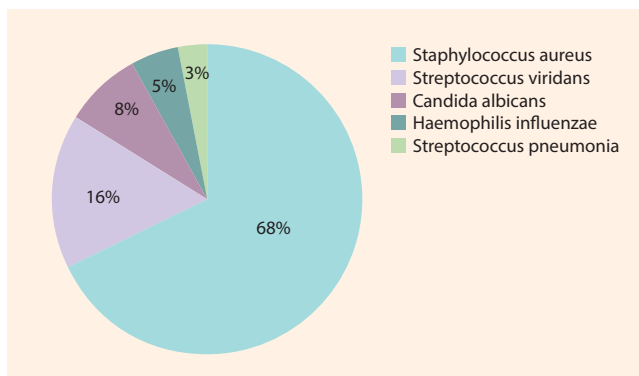
Рисунок 6. Фарингоскопическая картина ротоглотки до (А) и после (Б) лечения



Повторная консультация у большинства пациентов была проведена на 4-й день – 35 пациентов (77,78%), на 5-й день у 10 пациентов (22,22%). Общая явка на повторную консультацию была у 45 пациентов (100%), данные статистически значимы. Побочных эффектов не было у 44 пациентов (97,78%), у 1 пациента было отмечено кратковременное субъективное ощущение жжения во рту, самостоятельно разрешившееся в течение 15 мин. Серьезных нежелательных лекарственных реакций при применении препарата отмечено не было.

4. В ходе оценки структуры инфекционных возбудителей острого катарального тонзиллофарингита в амбулаторной практике выявлено, что данных за *Streptococcus pyogenes*, β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) получено не было. Возбудитель идентифицирован у 38 пациентов (80%). У двоих пациентов было идентифицировано по 2 возбудителя одновременно. Таким образом, *Staphylococcus aureus* выделен 26 раз (68%), *Streptococcus Viridans* встречался 6 раз (16%), *Candida Albicans* – 3 раза (8%), *Haemophilis influenzae* – 2 раза (5%), *Streptococcus pneumonia* – лишь 1 раз (3%). Такая структура возбудителей может быть связана с последствием предшествующей

Рисунок 7. Структура выявленных бактериальных возбудителей в ходе основной части исследования



вирусной инфекции. Распределение выявленных возбудителей представлено на рисунке 7.

ВЫВОДЫ

1. На основании известных фармакологических действий препарата, полученных результатов из пилотной и основной части нашего исследования и анализа международных литературных данных можно сделать вывод, что препарат Тантум® Верде (бензидамин) отвечает требованиям клинических рекомендаций Минздрава России к препаратам для местной терапии острых тонзиллофарингитов и показывает выраженный клинический эффект у пациентов после применения.
2. Препарат рекомендуется к назначению у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ротоглотки различного генеза с учетом его комбинированного фармакологического действия, включая высокие анальгезирующие, противовоспалительные и антимикробные свойства, высокий профиль безопасности, продемонстрированные в ходе наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *PMЖ*, 2001, 9(16): 765–769.
2. Dierig A, Heron LG, Lambert SB, Yin JK et al. Epidemiology of respiratory viral infections in children enrolled in a study of influenza vaccine effectiveness. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2014, 8: 293–301.
3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10): 1279–82.
4. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э. Патогенетическое обоснование топической терапии воспалительной патологии ротоглотки. *Фарматека*, 2015, 1: 76–79.
5. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор-κВ и воспаление. *Цитокины и воспаление*, 2007, 6(2): 3–9.
6. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: Бино, 2008. 239 с.
7. Piet B, Bree GJ, Smids-Dierdorff BS, Loos CM, Remmerswaal EB, Thüsen JH. CD8+ T cells with an intraepithelial phenotype upregulate cytotoxic function upon influenza infection in human lung. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2254–2263.
8. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 656 с.
9. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(1): 3–10.
10. Клинические рекомендации: острый тонзиллофарингит, КР306. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальная медицинская ассоциация отоларингологов, 2016 г.
11. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998, 6(2): 95–107.
12. Wethington JF. Double-blind study of benzydamine hydrochloride, a new treatment for sore throat. *Clin Ther*, 1985, 7(5): 641–6.
13. Nathan C et al. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*, 2013 Май, 13(5): 349–361.
14. Morgan MJ et al. TNFα and reactive oxygen species in necrotic cell death. *Cell Research*, 2008, 18: 343–349.
15. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 2004, 100: 2026–2046.
16. Зайцев А.А., Карпов О.И., Карпищенко С.А. Флурбипрофен: новые возможности местного лечения тонзиллофарингита. *PMЖ*, 2004, 17: 1003.
17. Simard-Savoie S, Forest D. Topical anaesthetic activity of benzydamine. *Curr Ther Res*, 1978, 23(6): 734–745.
18. Engles I. Verträglichkeits studiemit Tantum Verde gurgellosung. *Med. Welt.*, 1980. 49: 3–7.
19. Scarpelli PT. Clinical study on analgesico-antiphlogistic activity of af-864 or benzydamine hydrochloride. *Clin Ter*, 1965 Apr 30, 33: 116–22. Адаптировано: согласно полученным клиническим данным об опыте применения препарата, опубликованным в профессиональных изданиях.