

Клінічний досвід використання продуктів Септолете плюс для лікування захворювань горла

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):60–64

Резюме. Біль у горлі є найчастішою скаргою у дорослих і дітей. Це стосується больових відчуттів, що локалізовані в глотці та прилеглих тканинах і можуть бути симптомом патологічного процесу, не пов'язаного безпосередньо із глоткою (наприклад, застуда або грип). Лікування болю в горлі залежить від його причини. Якщо біль зумовлений вірусною інфекцією, антибіотики не рекомендуються, оскільки вони не полегшують біль у горлі. Альтернативною системній антибактеріальній терапії у таких випадках є застосування оральних антисептиків, які часто поєднуються з місцевими анестетиками для полегшення болю. Продукти Септолете плюс містять антисептик широкої дії цетилпіридинію хлорид (ЦПХ) та місцевий анестетик бензокаїн. У клінічних дослідженнях Септолете плюс показав високу ефективність та хорошу переносимість у лікуванні захворювань горла. Анестезуючий ефект пастилок для розсмоктування Септолете плюс починається через 15 хвилин та триває протягом двох-трьох годин. Повне одужання або полегшення симптомів захворювання спостерігалось у 90–100% пацієнтів, які отримували пастилки Септолете плюс, та у 87,5% пацієнтів, які отримували даний препарат у формі спрею для ротової порожнини. Вторинні інфекції виникали не більше ніж у 3,8% пацієнтів, що застосовували пастилки для розсмоктування. На тлі застосування пастилок Септолете плюс спостерігалось значне зниження патогенної мікрофлори.

Ключові слова: фарингіт, антисептики, місцеві анестетики, цетилпіридинію хлорид, бензокаїн.

Вступ

Інфекції верхніх дихальних шляхів є одними з найпоширеніших гострих інфекційних захворювань та можуть викликати запалення горла (фарингіт), гортані (ларингіт) та надгортанника (епіглотит). Фарингіт — це запалення задньої стінки глотки. Гострий біль у горлі, яким зазвичай є симптомом фарингіту, тонзиліту та ларингіту, є однією з найбільш поширених скарг, з якою пацієнти звертаються до лікаря або фармацевта, однак більшість людей з болем у горлі не звертаються по медичну допомогу [1–2].

За етіологією фарингіт поділяється на дві категорії: хвороба з назальною симптоматикою (назофарингіт) та хвороба без участі носової порожнини (фарингіт або тонзилофарингіт). Гострий назофарингіт майже завжди має вірусну етіологію, тоді як фарингіт без назальних ознак може бути викликаний різноманітними збудниками, у тому числі бактеріями, вірусами, грибами тощо [3,4].

Більшість бактерій та вірусів здатні викликати фарингіт або як окремий прояв, або у складі генералізованого захворювання [1]. Було підраховано, що 50–95% випадків хворого горла у дорослих та 70% випадків у дітей спричинені респіраторними вірусами, особливо аденовірусами, вірусами грипу та, зокрема в дитинстві, вірусами герпесу. Менш ніж у 20% випадків фарингіту та тонзиліту спостерігається первинне або вторинне інфікування бактеріями та хвороботворних збудників, переважно стрептококами та стафілококами [5,6]. Гриби роду *Candida* — дуже поширені серед людей, але вони рідко спричиняють хвороби ротової порожнини, зазвичай лише коли порушується місцева мікрофлора (наприклад, в результаті лікування антибіотиками або хімотерапії). Діабет та імунodefіцит також можуть бути причиною росту *Candida* та викликання інфекції ротової порожнини [7].

Через переважно вірусну причину болю в горлі в якості первинного лікування не рекомендовано застосовувати антибіотики, оскільки вони лише незначно полегшують симптоми та існують ризик виникнення ускладнень. А отже доцільність призначення антибіотиків при захворюваннях горла є дуже суперечливим питанням [8,9]. Крім того, існує ризик розвитку мультирезистентних бактеріальних штамів внаслідок невіправданого призначення антибіотиків. Клінічна дилема навколо лікування захворювань горла перед-

бачає необхідність застосування лікарських засобів без антибіотиків, які відповідають очікуванням пацієнтів, забезпечуючи швидке полегшення стану. Альтернативною системній терапії захворювань ротової порожнини є місцеве лікування антисептиками [10].

Антисептична терапія заснована на використанні препаратів широкого антибактеріального спектра, деякі з яких можуть мати додаткову протигрибкову та протівірусну дію. Антисептики часто поєднують з місцевими анестетиками, які зменшують біль і усувають відчуття дискомфорту [6,11,12]. Для місцевого лікування ці активні речовини доступні у вигляді спреїв, рідин для полоскання рота та горла або, частіше, у вигляді пастилок для розсмоктування, які повільно розчиняються в порожнині рота. Останні є найбільш прийнятною формою для пацієнтів [6,10,12].

Септолете плюс

Септолете плюс виробництва компанії Кгkа — це комбінація антисептика цетилпіридинію хлориду (ЦПХ) та місцевого анестетика бензокаїну. Вони забезпечують комбіновану антисептичну та місцеву анестезуючу дію при симптоматичному лікуванні інфекцій горла та глотки.

Цетилпіридинію хлорид належить до групи четвертинних сполук амонію. Подібно до інших молекул цього класу, ЦПХ чинить антимікробну дію через неспецифічні взаємодії у бактеріальній цитоплазматичній мембрані. Така дія збільшує проникність мембрани по відношенню до цитоплазматичних матеріалів та в кінцевому підсумку призводить до лізису клітин. Цетилпіридину хлорид — антисептик широкого спектра дії з бактерицидним ефектом, насамперед щодо грампозитивних та, деякою мірою, щодо грамнегативних бактерій, а також віруцидним та фунгіцидним ефектами. Крім антисептичної дії, він має емульгуючі та очищувальні властивості, які допомагають змстити та заспокоїти запалену тканину. Завдяки хорошій поверхневій активності, він проникає у найменш доступні місця на слизовій оболонці, зокрема у складки мигдалини. Це є важливим чинником при лікуванні інфекцій порожнини рота та горла [13,15].

Бензокаїн є місцевим анестетиком ефірного типу (етилловий ефір п-амінобензойної кислоти). Він має фармакологічні властивості інших місцевих анестетиків і діє

п шляхом блокування провідності нервових імпульсів спочатку у вегетативних, потім в сенсорних і, зрештою, в рухових нервових волокнах. Блокування провідності больових імпульсів відбувається завдяки зниженню проникності мембран нервової клітини для іонів натрію. Нейтральний бензокаїн має таку ж дію на аніонні канали,

що і заряджені місцеві анестетики. Бензокаїн усуває відчуття болю і, таким чином, усуває суб'єктивний дискомфорт через печіння та біль при ковтанні [16,17].

Септолете плюс доступний у вигляді спрею та у формі пастилок з ментолом та зі смаком меду та лайма. Вони призначені для симптоматичного лікування:

Таблиця 1

Ефективність та безпечність пастилок Септолете плюс при інфекціях верхніх дихальних шляхів

Країна	Рік	Кількість пацієнтів	Одужання або покращення стану		Вторинні інфекції		Небажані реакції	
			n	%	n	%	n	%
Словенія	2003	130	117	90	5	3,8	27	19,9
Росія	2005	50	50	100	0	0	0	0
Україна	2007	100	96	96	0	0	4	4
Чехія	2007	122	116	95	0	0	0	0

- захворювань горла та глотки (ларингіт, перші прояви ангіни, фарингіт);
- порожнини рота (стоматит, гінгівіт);
- при застуді та грипі.

Клінічний досвід застосування пастилок

Септолете плюс

З 2003 р. по 2007 р. проведено чотири клінічні дослідження пастилок Септолете плюс (табл. 1), метою яких було визначити ефективність та безпеку препарату у полегшенні симптомів та ознак інфекцій верхніх дихальних шляхів помірного або початкового ступеня.

Пацієнти та методи

Пацієнти, включені в дослідження, були хворі на фарингіт, тонзиліт, ларингіт, гострі вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів та/або інші інфекції порожнини рота та верхніх дихальних шляхів. У дослідження не включалися пацієнти з тяжкими бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів, пацієнти, які одночасно отримували лікування антибіотиками та іншими оральними антисептиками, вагітні жінки та жінки, що годують грудьми.

Кожен пацієнт розсмоктував від 5 до 8 пастилок на день, тобто по одній таблетці кожні 2–3 години. Лікування тривало протягом п'яти днів.

Динаміку захворювання та ефективність Септолете плюс оцінювали на початку лікування та після його закінчення за:

- суб'єктивним моніторингом інтенсивності болю (виразний біль – 2, помірний біль – 1 та відсутність болю – 0);
- оцінкою тяжкості симптомів лікарем (відсутність симптомів, помірні симптоми, важкі симптоми);
- остаточною оцінкою ефективності лікарем (одужання, поліпшення, відсутність поліпшення, вторинна інфекція).

У ході клінічного дослідження також контролювали частоту побічних реакцій.

Результати

У дослідженні в Словенії віковий діапазон пацієнтів був від 18 до 79 років, жінки становили 66,7%, чоловіки – 33,3%. У дослідженні в Росії та Україні віковий діапазон пацієнтів становив від 18 до 65 років; в російському дослідженні

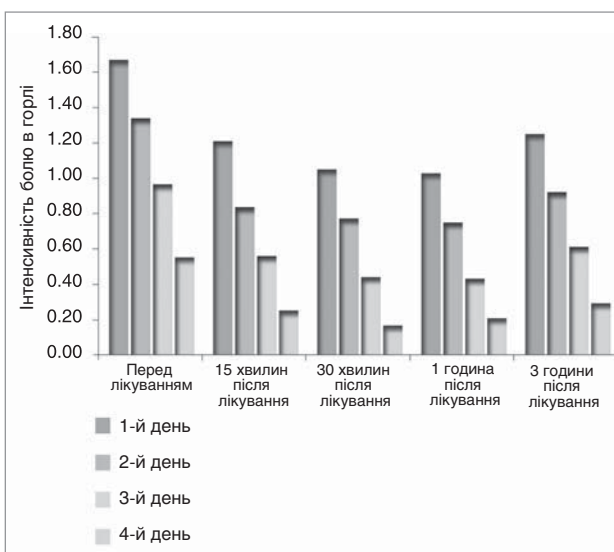


Рис. 1. Інтенсивність болю в горлі після прийому пастилок Септолете плюс (0 — відсутність болю, 1 — помірний біль, 2 — сильний біль)

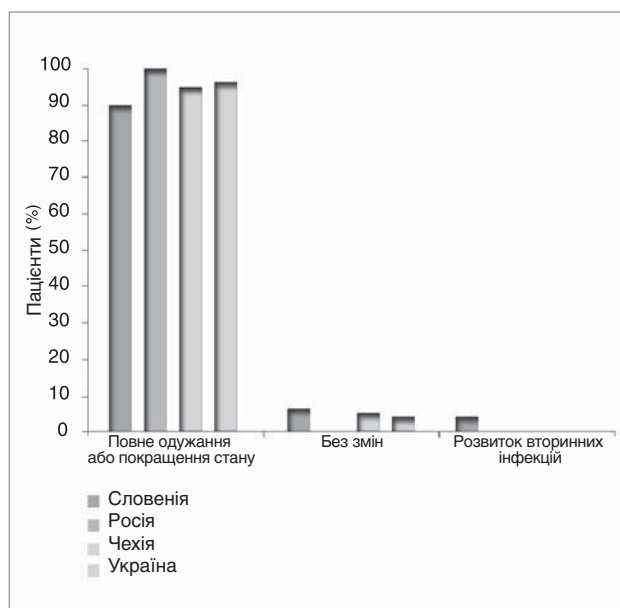


Рис. 2. Терапевтичний ефект пастилок Септолете плюс

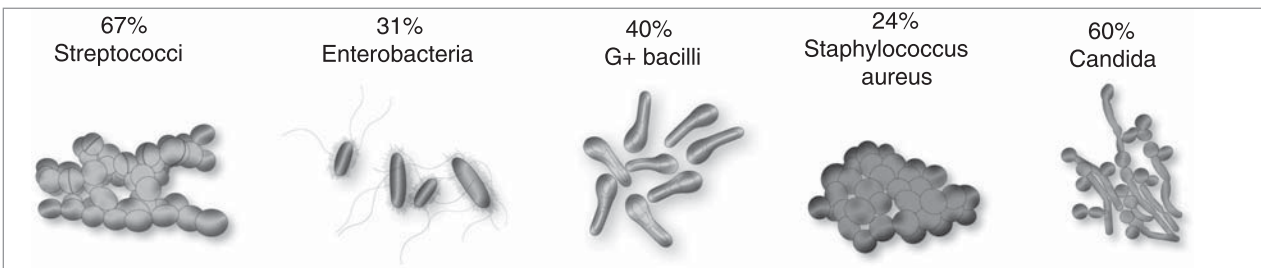


Рис. 3. Зменшення кількості мікроорганізмів після лікування Септолете плюс

дженні жінок було 66%, а чоловіків 34%, в українському дослідженні жінок – 66%, чоловіків – 34%. У чеському дослідженні віковий діапазон включених пацієнтів, складав від 18 до 70 років, з них жінок – 53,2%, а чоловіків – 46,8%.

Результати дослідження, проведеного в Словенії, показали, що на перший, другий та третій день терапії біль значно зменшувався через 15, 30 та 60 хвилин після початку лікування. Знеболювальний ефект пастилок Септолете плюс тривав протягом 2–3 годин (рис. 1) [18].

Повного одужання або покращання стану на тлі застосування Септолете плюс досягли 90% пацієнтів у дослідженні, яке проводилося в Словенії, 100% пацієнтів у дослідженні, проведеному в Росії, 96% пацієнтів у дослідженні в Україні та 95% пацієнтів в дослідженні, проведеному в Чехії (рис. 2) [18,21].

Вторинні інфекції з'явилися тільки у 3,8% пацієнтів, що брали участь у дослідженні, проведеному в Словенії [18]. Дослідження, проведені в Росії (2005), Чехії та Україні (2007), показали відсутність вторинних інфекцій (рис. 2) [19–21].

У дослідженні, проведеному в Україні, додатково оцінювали антисептичну дію Септолете плюс. У мікробіологічних дослідженнях збільшення кількості мікроорганізмів оцінювали за рівнями зростання культури від I до IV. Рівні зростання III та IV вважалися доказом етіологічної ролі мікроорганізмів у запальному процесі, в той час як рівні I та II підтверджували стан носійства. Дослідження показали, що кількість мікроорганізмів до початку лікування відповідала рівню зростання III та IV практично у 100% випадків. Після лікування у всіх пацієнтів були присутні етіологічно важливі мікроорганізми в кількості, що відповідали рівню зростання I або II. Так, число стрептококових штамів знизлося на 67%, штамів ентеробактерій – на 31%, штамів грампозитивних бактерій – на 40%, а штамів золотистого стафілокока – на 24%. Гриби роду *Candida*, незалежно від виду, елімінувалися зі слизової оболонки в 60% випадків (рис. 3). Результати цих мікробіологіч-

них досліджень підтвердили антисептичну дію Септолете плюс, показуючи зниження кількості патогенних мікроорганізмів під час лікування інфекції в порожнині рота та глотці [21,22].

Безпека

Побічні реакції були зареєстровані не більше, ніж у 19,9% та 4% пацієнтів у дослідженнях Септолете плюс, які проводилися в Словенії та України відповідно. Усі побічні реакції були легкими, і більшість пацієнтів продовжували лікування. Начастіше побічними реакціями були шлунково-кишкові розлади, відчуття печіння в роті та оніміння язика. У дослідженнях, що проводилися в Росії в 2005 році та в Чехії, жодних побічних реакцій не зареєстровано [18,21].

Спрей для ротової порожнини Септолете плюс

Метою дослідження спрею для ротової порожнини Септолете плюс було оцінити його ефективність та профіль безпеки у пацієнтів з болем у горлі. Дослідження проводилося як рандомізоване, відкрите у паралельних групах. Це було 5-денне дослідження багаторазових доз, що складалося з двох візитів (початок у 1-й день та закінчення на 5-й день) [23].

Пацієнти і методи

У дослідженні взяли участь 64 пацієнти. Критеріям дослідження відповідали хворі із запаленнями горла, пов'язаними з інфекцією верхніх дихальних шляхів, у тому числі тонзилофарингітом, які відчували біль в горлі помірного або важкого ступеня. Первинна оцінка ефективності та безпеки проводилася протягом однієї години після застосування першої дози під час візиту 1. Остаточна оцінка ефективності та безпеки здійснювалася під час останнього візиту після закінчення четвертого дня лікування. Рекомендовані дози застосовувалися протягом чотирьох днів активного періоду лікування. Для оцінки

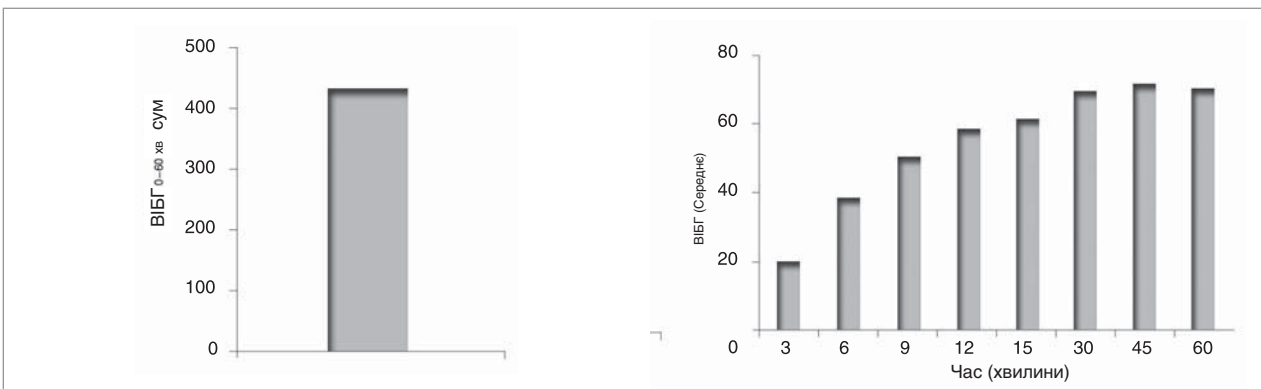


Рис. 4. VIBG_{0-60 хв} та середнє значення VIBG порівняно з часом

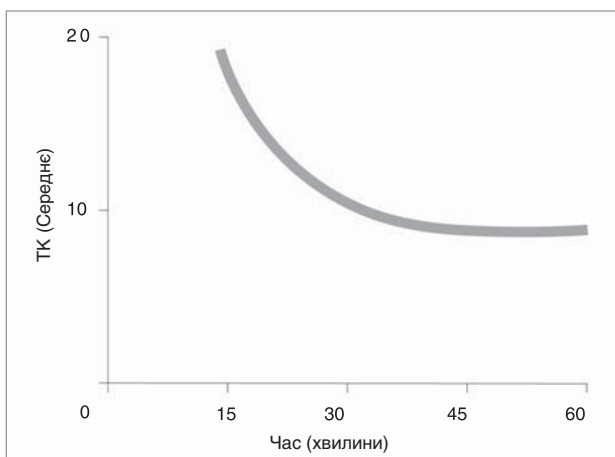


Рис. 5. Графічне зображення середнього значення ТК по відношенню до часу

вихідного стану захворювання та змін після терапевтичного втручання використовували анамнез, загальне фізичне обстеження та спеціальні процедури.

Первинну кінцеву точку ефективності, відмінності в інтенсивності болю у горлі (ВІБГ) оцінювали за допомогою шкали Інтенсивності болю в горлі (ІБГ), за якою візуально оцінювали рівень важкості симптомів.

На додачу до шкали (ІБГ) використовувалися дві інші візуальні аналогові шкали (ВАШ): для оцінки набряку горла — шкалу НГ, труднощів при ковтанні — шкалу ТК.

Шкала оцінки полегшення болю у горлі (ПБГ) використовується для оцінки полегшення болю в горлі у суб'єкта в конкретній точці вимірювання. Для цієї шкали використовують сім балів (0–6) та словесні визначення рівня болю.

Результати

Ефективність досліджуваного препарату оцінювали з використанням шкали ІБГ протягом 60 хв після введення початкової дози.

Оцінка ВІБГ 0–60 хв обчислювалася як сума відмінностей інтенсивності болю у горлі протягом 60 хв по відношенню до вихідного рівня. Для того, щоб отримати дані для розрахунку ВІБГ 0–60 хв, оцінювали рейтинги суб'єктивних симптомів у 9 часових точках протягом періоду 0–60 хв після застосування спрею для ротової порожнини Септолете плюс за допомогою шкали ІБГ (рис. 4).

Ефективність спрею Септолете плюс також оцінювали на основі різниці у труднощах при ковтанні. Зменшення балу ТК означає покращання стану з точки зору важкості труднощів при ковтанні (рис. 5).

На терапію спреєм для ротової порожнини Септолете плюс відповіли 96,9% суб'єктів. Респондентом вважався кожний суб'єкт, максимальне повне усунення болю якого (% макс. ПУБ 0–60 хв.) склало принаймні 33%. Ця кінцева точка є дуже цінною з клінічної точки зору,

ЛІТЕРАТУРА

1. Bisino A. Acute pharyngitis. The New England Journal of Medicine. 2011; Vol. 344, No. 3; 205–11.
2. Hannaford P.C., Simpson J.A., Bisset A.F., Davis A., McKerron W., Mills R. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. Fam Pract 2005, 22: 227–33.
3. Clements A.D. Pharyngitis, laryngitis and epiglottitis. In: Cohen J, Powderly WG. Infectious diseases. Vol 1. London: Harcourt Publishers Ltd, 1999: 341–7.
4. Hughes W. Candidiasis. In: Feign R.D., Cherry D.J. Textbook of pediatric infectious diseases. Vol 2. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992: 1907–11.

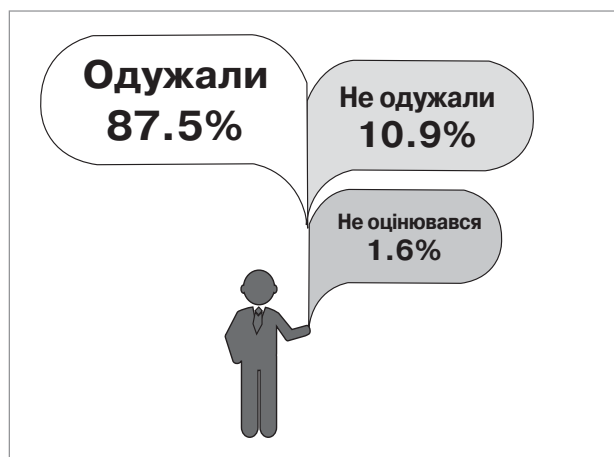


Рис. 6. Доля суб'єктів зі специфічними результатами лікування

оскільки вона дає уявлення про ймовірність хорошої відповіді в клінічній практиці.

Відсоток суб'єктів, що одужали через чотири дні лікування із застосуванням Септолете плюс, був дуже високим. Остаточний стан захворювання не оцінювався для одного суб'єкта, який не був присутнім під час візиту 2. Під час другого візиту одужання спостерігалось у 87,5% випадків (рис. 6).

Безпека

Загальна частота побічних реакцій під час застосування спрею для ротової порожнини Септолете плюс склала 1,6%. Був зареєстрований один випадок легкої побічної реакції.

Висновки

Пастилки та спрей Септолете плюс показали клінічну ефективність в усіх ключових перемінних болю в горлі. Аналіз профілю безпеки показав малу частоту та важкість побічних реакцій.

Після лікування продуктами Септолете плюс спостерігалось значне полегшення ознак (біль, почервоніння та сухість слизової оболонки) та симптомів захворювання.

Анестезуюча дія пастилок Септолете плюс починається через 15–30 хвилин та триває до 3 годин.

Повне одужання або покращання ознак та симптомів захворювання спостерігалось у 90–100% хворих, які приймали пастилки Септолете плюс, та у 87,5% пацієнтів, які застосовували спрей Септолете плюс.

У дослідженнях пастилок Септолете плюс вторинні інфекції з'являлися не більше, ніж у 3,8% пацієнтів.

Побічні реакції були зареєстровані у 19,9% пацієнтів в одному з досліджень пастилок Септолете плюс. В інших трьох дослідженнях пастилок Септолете плюс побічні реакції реєструвалися не більше, ніж у 4% пацієнтів. У дослідженні спрею для ротової порожнини Септолете плюс побічні реакції були зареєстровані у 1,6% пацієнтів.

5. Addey D. Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2012.
6. Wunderer H. Mund- und Rachentherapeutika. *DAZ*. 1986; 126 (42): 2281–92.
7. Akpan A. Oral candidiasis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 455–9.
8. Little P.S., Williamson I. Contraversis in management: Are antibiotics appropriate for sore throats? Costs outweigh the benefits. *BMJ* 1994; 309 (6960): 1010–1.
9. Little P.S., Williamson I., Warner G. et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *Practitioner* 1981; 225 (1352): 234–9.
10. Konschal U. Antiseptische Lokaltherapeutika als eigenständige Therapie HNO-ärztlich gesehen. *Therapiewoche*. 1977; 27: 7732–9.
11. Meier E. Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit. *Apotheker Journal*. 1990; 12: 26–32.
12. Weber R. Mund- und Rachentherapeutika. *PTA heute*. 1987; 1 (4): 108–11.
13. Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference: Cetylpyridinium chloride. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2008.
14. Kramer A. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5 Aufl. Bd7 Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1990.
15. Merianos J.J. Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block SS: Disinfection, Sterilisation and Preservation. 4th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger. 1991; 225–55.
16. Drugdex Drug Evaluations: Benzocaine. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado, Vol 138. Expires 12/2008.
17. Strichartz G. Molecular mechanism of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology* 1976; 15 (1): 421–41.
18. Bulc M. Final report. Monitoring of efficacy and safety of the medicinal product Septolete plus in patients with pharyngeal pain. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2003.
19. Rjazancev S.V., Timchuk L.E. Final report. Study of efficacy and safety of the product Septolete plus in patients with a sore throat. Russia, S. Petersburg. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2005.
20. Final report. Post-authorisation non-interventional study of the efficacy and safety of the medicinal product Neoseptolete with anesthetic effect, orm. pas., Czech Republic. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.
21. Zabolotny D.I. Final report. Open-labeled non-comparative uncontrolled study of the efficacy and safety of Septolete plus in patients with a sore throat, Ukraine. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.
22. Zabolotny D.I. et al. Treatment of chronic pharyngitis at the stage of aggravation: clinical, immunological and microbiological aspects. *Zdorovja Ukraini. The Medical Journal* 2007; 19 (176): 1–3.
23. Final report. A comparative study of the efficacy and safety of Septolete plus oromucosal spray 1.5 mg + 0.3 mg/dose (cetylpyridinium chloride/benzocaine) in subjects with sore throat associated with upper respiratory tract infections, including tonsillopharyngitis: a comparison with the reference product TheraFlu LAR spray; Phase III study. Data on file. Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2013.

Клинический опыт использования продуктов Септолете плюс для лечения заболеваний горла

Primž Košir

Резюме. Боль в горле является наиболее частой жалобой у взрослых и детей. Это касается болевых ощущений, локализованных в глотке и прилежащих тканях, которые могут быть симптомом патологического процесса, не связанного непосредственно с глоткой (например простуда или грипп). Лечение боли в горле зависит от ее причины. Если боль обусловлена вирусной инфекцией, антибиотики не рекомендуются, поскольку они не облегчают боль в горле. Альтернативой системной антибактериальной терапии в таких случаях является применение оральных антисептиков, которые часто совмещаются с местными анестетиками для облегчения боли. Продукты Септолете плюс содержат антисептик широкого действия цетилпиридина хлорид (ЦПХ) и местный анестетик бензокаин. В клинических исследованиях Септолете плюс показал высокую эффективность

и хорошую переносимость в лечении заболеваний горла. Анестезирующий эффект пастилок для рассасывания Септолете плюс начинается через 15 минут и длится в течение двух-трех часов. Полное выздоровление или облегчение симптомов заболевания наблюдается у 90–100% пациентов, получавших пастилки Септолете плюс, и у 87,5% пациентов, получавших данный препарат в форме спрея для ротовой полости. Вторичные инфекции возникали не более чем у 3,8% пациентов, принимавших пастилки для рассасывания. На фоне применения пастилок Септолете плюс наблюдалось значительное снижения патогенной микрофлоры.

Ключевые слова: фарингит, антисептики, местные анестетики, цетилпиридиния хлорид, бензокаин.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):60–64

Clinical experience with Septolete plus products in the treatment of sore throat

Primž Košir

Abstract. A sore throat is a common complaint among children, adolescents and adults. It refers to a painful sensation localised to the pharynx and surrounding anatomy and can be a symptom of a disease process not directly linked to the pharynx (e.g. cold or flu).

The treatment of sore throat depends upon the cause. Due to the predominantly viral cause, antibiotics have only a marginal benefit as they do not improve throat pain and are thus not recommended. An alternative to systemic antibiotic therapy in such cases is the use of oral antiseptics, which are often combined with local anesthetics to relieve pain and thus alleviate subjective discomfort.

Septolete plus products contain a broad-spectrum antiseptic, cetylpyridinium chloride (CPC), and the local anesthetic benzocaine. In clinical studies Septolete plus has demonstrated high efficacy and good tolerability in the treatment of sore throat. The analgesic effect of Septolete plus lozenges started in fifteen minutes and lasted for two to three hours. Complete healing or improvement of the signs and symptoms of the disease was observed in 90–100% of the patients treated with Septolete plus lozenges and 87.5% of the patients treated with Septolete plus oromucosal spray. Secondary infections occurred in not more than 3.8% of the patients treated with lozenges. Additionally, a considerable reduction in the microorganism count was demonstrated for Septolete plus lozenges.

Key words: pharyngitis, antiseptics, local anesthetics, cetylpyridinium chloride, benzocaine