

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА  
«ТАНТУМ ВЕРДЕ®» В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛОТКИ***Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца*

Во всех возрастных группах населения широко распространены воспалительные заболевания глотки. Болезненность при глотании может быть как отдельным симптомом какого-либо заболевания организма, так и проявлением острого или хронического патологического процесса в глотке.

Лимфоидная ткань глотки, входящая в состав единой иммунной системы организма и являющаяся её форпостом, играет важную роль в формировании как регионарных, так и общих защитных реакций организма. Миндалины выполняют рецепторную функцию и имеют тесные нервно-рефлекторные связи с внутренними органами, в частности с сердцем, суставами, центральной нервной системой. Воспалительные процессы в глотке сопровождаются довольно мучительными для больного симптомами – болью, першением, ощущениями сухости и наличия инородного тела, дискомфортом в связи с тем, что слизистая оболочка глотки, а особенно её задней и боковых стенок, обладает богатой чувствительной иннервацией.

В глотке в непосредственной близости находятся пространства, заполненные рыхлой соединительной тканью. Эта анатомическая особенность глотки имеет большое клиническое значение. При различных повреждениях и воспалительных заболеваниях глотки возможно их инфицирование, а в дальнейшем - развитие таких грозных осложнений, как флегмона шеи, медиастинит, сепсис. Поэтому необходимо проведение адекватного лечения при патологии глотки с целью улучшения качества жизни пациентов и предотвращения возможных осложнений.

Самой распространенной формой острого воспаления слизистой оболочки глотки является катаральный фарингит при ОРВИ. Известно, что примерно 70% фарингитов вызываются вирусами, среди которых выявляются риновирусы, коронавирусы, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа. Наиболее типичным возбудителем острого фарингита бывают риновирусы. Воспалительные процессы в глотке могут быть вызваны также различными бактериями (*Streptococcus spp*; *Staphylococcus spp*; *Streptococcus pneumoniae*). При этом большую роль в патологии глотки играют также грибы и другие группы микроорганизмов.

Предрасполагающим моментом к развитию заболевания практически всегда является снижение местного и общего иммунитета. В связи с этим использование системных антибиотиков при целом ряде воспалительных заболеваний глотки нецелесообразно, а порой и просто вредно. Неоправданно широкое применение системных антибиотиков приводит к росту резистентных к основной массе используемых антибактериальных препаратов штаммов возбудителей.

Местное лечение при патологических изменениях в глотке является, безусловно, актуальным. Существует значительное количество лекарственных средств, воздействующих на слизистую оболочку глотки путем орошения, полоскания, смазывания, ингаляций и рассасывания. Чаще всего это безрецептурные средства, что обусловлено относительной безопасностью их ингредиентов. В состав таких лекарственных форм входят активные антисептические вещества

(чаще всего производные фенола) в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами и местными антибиотиками. Ряд препаратов обладает высокой аллергенностью и раздражающим действием. Это препараты, содержащие производные йода, прополис, сульфаниламиды. Данный спектр препаратов следует назначать с особой осторожностью, учитывая анамнез больного.

В связи с этим существенный интерес представляет препарат «Тантум Верде®» (бензидамина гидрохлорид) – производное индазола, но в отличие от остальных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – без карбоксильной группы, что обуславливает ряд особенностей препарата. Доказано, что бензидамин оказывает местноанестезирующее, противовоспалительное, антибактериальное и обезболивающее действие.

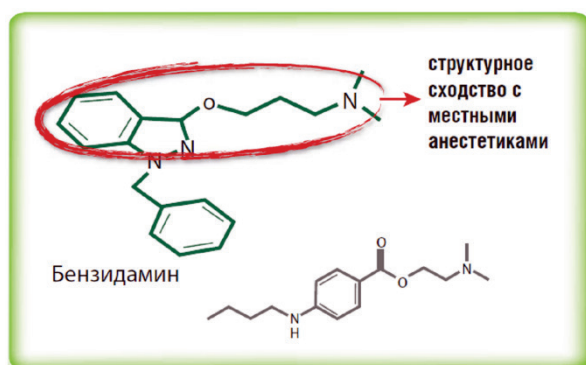


Рис. 1. Структурное сходство молекулы бензидамина (действующее вещество – «Тантум Верде®») с молекулами местных анестетиков (тетракаина).

Местноанестезирующая активность связана со структурными особенностями молекулы бензидамина, подобной местным анестетикам.

В ходе клинических испытаний, выполненных на 87 здоровых добровольцах, было установлено, что при местном применении на слизистой оболочке в течение 60 с, бензидамин дает выраженный анестезирующий эффект, который превосходит таковой в группе контроля (цетилпиридиния гидрохлорид – 0,025%) и в группе плацебо (жидкость для полоскания рта), при этом длительность анальгезии превышала 1,5 ч. На этом основании сделан вывод, что бензидамин чрезвычайно полезен при лечении пациентов с болевыми симптомами в полости рта и глотки из-за быстрого уменьшения боли [17].

Последние фармакодинамические исследования показали, что бензидамин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, в особенности фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), и в меньшей степени – интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Основным отличием является то, что бензидамин – слабый ингибитор синтеза простагландинов, в то же время препарат представляет собой мощный ингибитор провоспалительных цитокинов. По этой причине он может быть классифицирован как цитокин-подавляющий противовоспалительный препарат (CSAID). Уменьшение синтеза простагландинов идет за счет снижения продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [19].

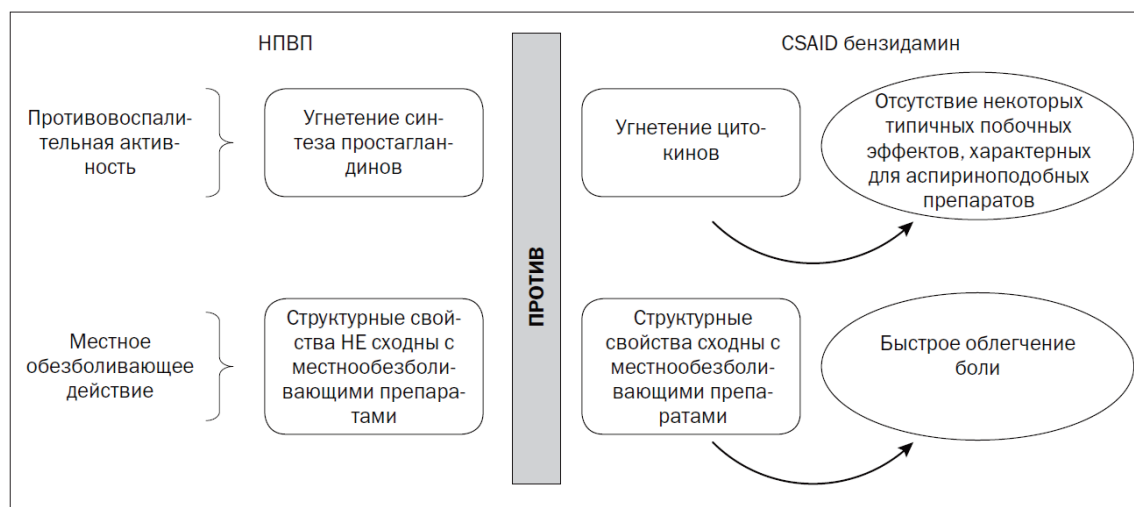


Рис. 2. Свойства и преимущества CSAID бензидамина («Тантум Верде®») по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Бензидамин является слабым основанием, в отличие от большинства НПВП, которые представлены слабыми кислотами. Он обладает высокой липофильностью, и по градиенту рН хорошо проникает в очаг воспаления, рН которого ниже, и накапливается в воспаленных тканях лимфаденоидного глоточного кольца в терапевтических концентрациях.

Бензидамин оказывает антибактериальное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки.

Препарат обладает противогрибковым свойством в отношении *Candida albicans*, вызывает структурные модификации клеточной стенки грибов, а также метаболических цепей мицетов и таким образом препятствует их репродукции.

Бактерицидная активность бензидамина (концентрация препарата колебалась от 10 до 1280 мкг / мл) определялась против 110 штаммов бактерий. Для всех изученных бактерий его минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составляет от 320 до 1280 мкг/мл, что ниже, чем концентрация бензидамина в «Тантум Верде®» (1500 мкг/мл) [12].

Доказана фунгистатическая и фунгицидная активность бензидамина в отношении *Candida Albicans* и non-albicans штаммов (20 штаммов *Candida*: 18 клинических изолированных и 2 американских штамма типовых культур).

При более низких концентрациях бензидамин ингибирует рост штаммов *Candida* (фунгистатическое действие) в диапазоне МИК от 6,25 до 50 мкг/мл, а при более высоких концентрациях (0,2 мг/мл) оказывает фунгицидное действие из-за прямого повреждения цитоплазматической мембраны. Концентрация бензидамина в «Тантум Верде®» (0,15% раствор для полости рта и спрей – 1500 мкг/мл) в 30 раз выше, чем МИК для наименее чувствительных штаммов *Candida* [11].

При местном применении препарат хорошо абсорбируется через слизистую оболочку и проникает в воспаленные ткани. Этот эффект были детально изучен в рабо-

тах многих авторов. Приготовленный в виде 0,15% водного раствора для полоскания он широко используется в мире с начала 1960-х годов при различных воспалительных процессах в ротовой полости и глотке. «Тантум Верде®» в виде спрея или полоскания для полости рта широко применяется для лечения больных с воспалением и болями при различных состояниях в оториноларингологии, стоматологии, анестезиологии.

Концентрация бензидамина в Тантум Верде® 1500 мкг/мл	
Бактерицидная концентрация бензидамина для 110 видов бактерий:	Фунгицидная концентрация бензидамина для 20 штаммов грибов:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Streptococcus pneumoniae</li> <li>- Streptococcus mitis</li> <li>- Staphylococcus Aureus</li> <li>- Staphylococcus Epider.</li> <li>- Staphylococcus Faec.</li> <li>- Staphylococcus Lactis</li> <li>- Enterococcus faecalis</li> <li>- Escherichia Coli</li> <li>- Proteus</li> <li>- Klebsiella Pneumoniae</li> <li>- Serratia marcescens</li> <li>- Pseudomonas aeruginosa</li> <li>- Bacillus spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Candida albicans</li> <li>- Candida tropicalis</li> <li>- Candida parapsilosis</li> <li>- Candida glabrata</li> <li>- Candida krusei</li> <li>- Aspergillus niger</li> </ul>
320-1280 мкг/мл	200 мкг/мл

Рис. 3. Бактерицидная и фунгицидная активность бензидамина («Тантум Верде®»)

Бензидамин уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит выработку АТФ, др. макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования; тормозит или инактивирует синтез простагландинов, гистамина, брадикининов, цитокинов, факторов комплемента и др. неспецифических эндогенных "повреждающих факторов". Он блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления; влияет на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокада синтеза простагландинов E1, E2 и F2α). Анальгезирующее действие обусловлено косвенным снижением концентрации биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, а также увеличением порога болевой чувствительности рецепторного аппарата.

Механизм воспаления слизистой оболочки при радиационном воздействии связан с высвобождением ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  [7]. Поскольку бензидамин угнетает выработку этих цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , применение его для ослабления проявлений лучевого эпителиита является патогенетически оправданным [7, 18, 19]. А многочисленные исследования в этой области указывают на хорошую переносимость и значительное улучшение качества жизни пациентов с такой патологией при использовании препарата за счет значительного уменьшения болевых ощущений в глотке [7, 10]. Результаты крупного многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного исследования, опубликованные в 2001 г., показали, что лечение 0,15% раствором бензидамина (раствор для полоскания рта «Тантум Верде®») ускорило заживление язв и способствовало значительному уменьшению их количества у всех 84 больных основной группы, которые получали бензидамин, по сравнению с группой плацебо. В процессе лечения слизистая оболочка рта обследуемых лиц обрабатывалась раствором препарата в течение 2 мин 4-8 раз в день до и во время лучевой терапии, а после её завершения - в течение 2 нед. Помимо уменьшения проявлений радиоэпителиита, отмечалось снижение потребности в анальгетиках у пациентов, которые лечились бензидамином, по сравнению с лицами, принимавшими плацебо.

В связи с выявленной высокой эффективностью при терапии и профилактике лучевых поражений глотки в 1998 г. бензидамин был добавлен в список лекарств FDA для профилактического лечения больных со злокачественными опухолями головы и шеи при лучевом эпителиите. В 2004 г. бензидамин был рекомендован Американским онкологическим обществом для профилактики радиационно-индуцированного эпителиита у пациентов с раком головы и шеи при получении радиотерапии [14]. Эти рекомендации по использованию бензидамина в профилактике радиационных эпителиитов были подтверждены в обновленном протоколе по клинической практике, опубликованном 1 марта 2007 г.

Препарат подтвердил свою эффективность и в снижении проявлений лучевых поражений глотки у лиц, которые проходят лучевую терапию области головы и шеи по поводу злокачественных новообразований [10]. Более чем у половины обследуемых с лучевыми эпителиитами поражение слизистой оболочки глотки является настолько выраженным, что требует перевода пациента на парентеральное питание, а иногда и вынуждает прервать лучевую терапию [7].

«Тантум Верде®» широко используется в мире для симптоматического лечения при болях, раздражении и воспалении полости рта и глотки, при состояниях после тонзиллэктомии, фарингита, после интубации трахеи. Его цитокинподавляющее действие способствует значительному уменьшению боли и проявлений воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки глотки.

Удаление миндалин часто приводят к возникновению боли в глотке, нарушению глотания и к боли в ухе в раннем послеоперационном периоде [13]. Применение препарата «Тантум Верде®» в виде спрея позволяет существенно уменьшить выраженность послеоперационных неприятных ощущений со стороны глотки, облегчая состояние больных.

Известно, что от 24 до 90% пациентов, которые получают общую анестезию и интубацию трахеи, страдают от послеоперационной боли в глотке. Бензидамин (раствор для полости рта и спрей) эффективен для снижения частоты и тяжести послеоперационной боли, при применении как до, так и после хирургического вмешательства. Эти данные были подтверждены в двух плацебо-контролируемых клинических испытаниях с участием в общей сложности 283 взрослых пациентов с острой болью в горле. Больные получали бензидамин - 0,15% раствор для полости рта (15 мл каждые 2-4 ч до 6 раз в сутки в течение 7 дней) или placebo. «Тантум Верде®» быстро уменьшал боль в глотке, боль при глотании [5].

Эти результаты были недавно подтверждены в сравнительном клиническом исследовании, при котором полоскание глотки раствором бензидамина (0,15% рас-

твор для полости рта – 15 мл в 30 мл дистиллированной воды) приводило к уменьшению послеоперационной боли в глотке длительностью до 24 ч, тогда как полоскание раствором ацетилсалициловой кислоты (350 мг в таблетке, растворенной в 30 мл дистиллированной воды) – только до 2 ч [3].

В другом исследовании пациенты с острым фарингитом и тонзиллитом при использовании «Гантум Верде®» раствора для ротовой полости (15 мл каждые 1,5-3 ч в течение 7 дней) добились большего уменьшения боли и жжения, начиная с 2-го дня терапии, чем при применении плацебо. Кроме того, уменьшение гиперемии и отека глотки, а также гипертрофии лимфатических узлов наблюдалось с 1-го дня лечения при назначении бензидамина [9].

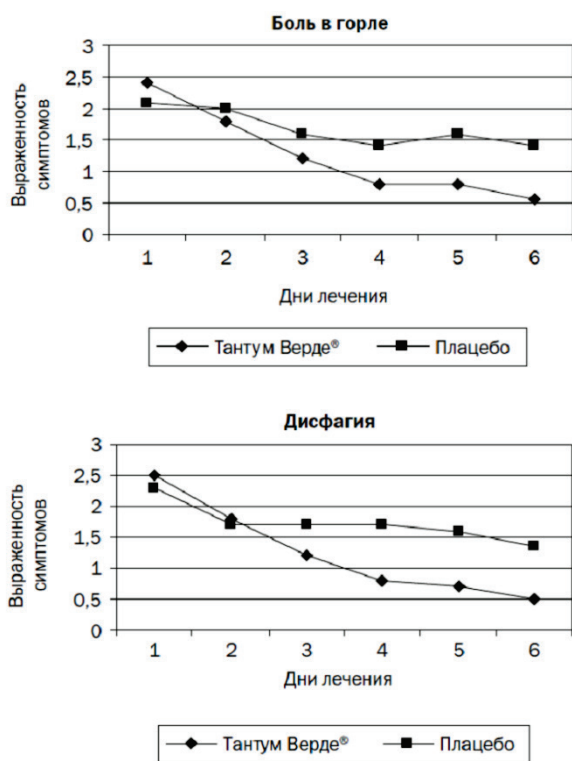


Рис. 4. Уменьшение боли в глотке и дисфагии при применении «Гантум Верде®»

Многие исследования, проведенные на взрослых больных с развившимся после ранее выполненной тонзиллэктомии хроническим фарингитом, показали терапевтическую эффективность 0,15% раствора бензидамина для полоскания при применении его 5 раз в сутки в течение 7 дней [4].

При этом «Гантум Верде®» обладает высокой степенью безопасности и редко вызывает осложнения. Открытое исследование с участием 7618 пациентов с заболеваниями орофарингеальной зоны, проведенное с целью контроля частоты развития побочных эффектов после применения бензидамина не выявило развития серьезных осложнений при его применении [6]. Препарат имеет ограниченные противопоказания, что позволяет рекомендовать его для широкого круга больных.

Все эти исследования демонстрируют выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие препарата.

Таким образом, «Гантум Верде®», являясь нестероидным противовоспалительным средством из группы индазолов, при местном применении в ЛОР-практике и в стоматологии, с одной стороны, уменьшает воспалительные процессы, отечность пораженных тканей, а с другой стороны, способствует купированию болевого синдрома.

«Гантум Верде®» представлен несколькими лекарственными формами: раствор и спрей для полости рта.

*Способ применения:*

«Гантум Верде®» спрей – 1 доза (одно распыление – 0,17 мл, что соответствует 0,255 мкг бензидамина гидрохлорида).

*Дозирование:* детям (в возрасте 4-6 лет) рекомендуется 1 распыление на каждые 4 кг массы тела до максимальной дозы, эквивалентной 4 распылениям 2-6 раз в сутки; детям в возрасте 6-12 лет – 4 распыления 2-6 раз в сутки; взрослым – от 4 до 8 распылений 2-6 раз в сутки.

«Гантум Верде®» раствор для полоскания полости рта. *Дозирование:* взрослым и детям старше 12 лет, используя мерный стаканчик, следует отмерить из флакона 15 мл раствора «Гантум Верде®» и неразведенным или разведенным (15 мл раствора развести в 15 мл воды) препаратом полоскать ротовую полость 2-3 раза в сутки.

Высокий противовоспалительный, анальгезирующий и антибактериальный эффект получен при воспалительных заболеваниях ротовой полости и глотки: фарингите, гингивите, глоссите, стоматите, ларингите, тонзиллите, афтозных язвах как у детей, так и у взрослых.

1. Великорецкая М. Д., Старостина Л. С. Эффективность местной терапии заболеваний полости рта и глотки у детей с соматической патологией // Педиатрия. – 2010. – №4.
2. Крюков А. И., Туровский А. Б. Симптоматическая терапия при некоторых заболеваниях ЛОР-органов // Справочник поликлинического врача. – 2005. – Т.4, № 4. – С. 24-28.
3. Agarwal A., Nath S.S., Goswami D., Gupta D., Dhiraaj S., Singh P.K. An evaluation of the efficacy of aspirin and benzydamine hydrochloride gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study // Anesth. Analg. – 2006. – Vol.103(4). – P. 1001-1003.
4. Chudoba V.A. Benzydamine hydrochloride: oral rinse for chronic pharyngitis in tonsillectomized patients // Mod. Med. Canada. – 1983. – 38. – P. 1388-1392.
5. Dogan N., Sevimli Z.U., Kürşad H., Kizilkaya M. The Effects of Topically Applied Benzydamine Hydrochloride on Postoperative Sore Throat Due to Intubation // Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi. – 2004. – Vol. 32(1). – P. 22-26.
6. Engles I. Vertraglichkeitsstudie mit Tantum Verde gurgellosung // Med. Welt. – 1980. – Vol. 49. – P. 3-7.
7. Epstein J.B., Stevenson-Moore P., Jackson S. Mohamed JH, Spinelli JJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse // Int J Radiation Oncology Biol Phys. – 1989. – Vol.16. – P. 1571-1575.
8. Froom J., Boisseau V. Benzydamine oral rinse for sore throat // Curr. Ther. Res. – 1979. – Vol. 26. – P. 856-861.
9. Kazdan N. Benzydamine HCL oral rinse and gargle in the treatment of acute pharyngitis // Inter Canada Pharmaceuticals, Ltd., Montreal, Canada. Unpublished (1977).
10. Kim J.H., Chu F., Lakshmi V., Houde R. A clinical study of Benzydamine for the treatment of radiotherapy-induced mucositis of the oropharinx // Int. J. Tiss. Reac. – 1985. – Vol. 3. – P. 215-218.
11. Pina-Vaz C., Rodrigues A.G., Sansonetty F., Martinez-De-Oliveira J., Fonseca A.F., Mardh P.A. Antifungal Activity of local anaesthetic against Candida Species // Infectious Diseases in obstetrics and gynecology. – 2000; 8: 124-137.
12. Prats G. Study of Benzydamine in-vitro Activity against different bacterial strains of clinical interest // Servicio de Microbiologia, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain. Unpublished (2001).
13. Raj T.B., Wickham M.H. The effect of benzydamine hydrochloride (Diffiam) spray on post-tonsillectomy symptoms: a double blind study // J. Laryngol. Otol. – 1986. – Vol. 100. – P. 303-306.
14. Rubenstein E.B., Peterson D.E., 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. – Vol. 100. – P. 2026-2046.
15. Schachtel B., Littlejohn T.I., Cohen S., Paggiari D., Crockett S. A randomized double-blind controlled study to determine the analgesic action and tolerance of benzydamine oral rinse in adults with acute sore throat // Multicenter clinical trial – Angelini Pharmaceutical Inc. River Edge, NJ, USA. Unpublished (1998).
16. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis // Head Neck. – 2003. – Vol. 25(12). – P. 1057-1070.
17. Simard-Savoie S., Forest D. Topical anaesthetic activity of benzydamine // Curr. Ther. Res. – 1978; 23: 734-745.
18. Sironi M., Massimiliano L., Transidico P., Pinza M., Sozzani S., Mantovani A., et al. Differential effect of benzydamine on pro- versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist / Int. J. Clin. Lab. Res. – 2000. – Vol.30(1). – P. 17-19.
19. Sironi M., Pozzi P., Polentarutti N., Benigni F., Coletta I., Guglielmotti A. et al. Inhibition of inflammatory cytokine production and protection against endotoxin toxicity by benzydamine // Cytokine. – 1996; 8(9): 710-716.

Поступила в редакцию 18.03.13.

© Ю.В. Деева, 2013