



УДК 616.321/.322-002+615.276]-053/2

ШАХТЕЛЬ Б.П., доктор медицини

Отдел эпидемиологии и биостатистики, Университет Мак-Гилла, Монреаль, Квебек, Канада

ПАДДЖАРИНО Д.А., доктор медицины

Angelini Pharmaceuticals Inc., Ривер-Эдж, Нью-Джерси, США

## РАНДОМИЗИРОВАННАЯ ДВОЙНАЯ СЛЕПАЯ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМАЯ МОДЕЛЬ, ДЕМОНИСТРИРУЮЩАЯ МЕСТНЫЙ ЭФФЕКТ БЕНЗИДАМИНА У ДЕТЕЙ С ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ

**Резюме.** Так как имеется мало опубликованных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые демонстрируют эффективность местных обезболивающих лекарственных препаратов у детей, мы разработали метод клинического исследования (с участием 146 детей с тонзиллофарингитом), определяющий эффективность раствора для полоскания, содержащего бензидамин, по сравнению с плацебо, имеющим такой же вид и вкус. После объективного обследования, включающего определение степени выраженности тонзиллофарингита и тест на стрептококки, проводилась оценка результатов по детскому «термометру боли в горле» (ТБГ) и шкале боли в горле для медсестер до того, как ребенок начал применять назначенный наугад раствор для полоскания, содержащий активное лекарство или плацебо. Через регулярные интервалы в течение 1 часа каждый ребенок получил оценку по ТБГ и детской шкале уменьшения боли в горле — шкале «улыбающихся лиц». Медсестра провела независимую оценку изменений болевых ощущений. Мы установили, что дети и независимые наблюдения медсестер выявили различия между действием активного лекарства и плацебо ( $p < 0,05$ ) по всем трем шкалам оценки. Мы пришли к выводу, что бензидамин снимает боль при тонзиллофарингите. Это клиническое исследование может быть использовано для идентификации местного обезболивающего действия препарата у детей с тонзиллофарингитом.

### Введение

Бензидамин представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат с местным анестезирующим, обезболивающим и противомикробным действием. Приготовленный в виде 0,15% водного раствора для полоскания, он широко используется в мире с начала 1960-х годов для лечения различных воспалительных процессов ротовой полости и горла.

Для демонстрации фармакологического действия 0,15% раствора бензидамина в сравнении с плацебо мы использовали методы, которые ранее оказались эффективными при испытании системных анальгетиков в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Дети использовали «измерительные приборы», которые представляли собой шкалы, усовершенствованные Л. Ласаньей («термометр боли» Ласаньи) и А. Роджерсом (шкала «улыбающихся лиц»), а также наблюдателей-медсестер, использующих новую шкалу — шкалу изменения боли — для оценки из-

менений болевых ощущений в горле с течением времени.

### Методы и схема исследования

Для этого исследования были отобраны дети от 4 до 17 лет с болью в горле, характерной для острого тонзиллофарингита, с началом заболевания в течение текущей недели. Тонзиллофарингит был подтвержден по более чем 6 пунктам шкалы тонзиллофарингита. Пациенты с признаками затрудненного дыхания, беспокойного кашля, общей слабостью и жаром или недавно использовавшие любые системные или местные жаропонижающие медикаменты были исключены из исследования. По стандартной схеме медсестра наблюдала глотание у детей и оценивала болевые ощущения по 200-миллиметровой измерительной шкале боли в горле. Требовалось, чтобы у пациентов была боль в горле, по меньшей мере средней степени тяжести, с оценкой более 120 мм по 200-миллиметровому детскому «термометру боли в горле» (рис. 1).

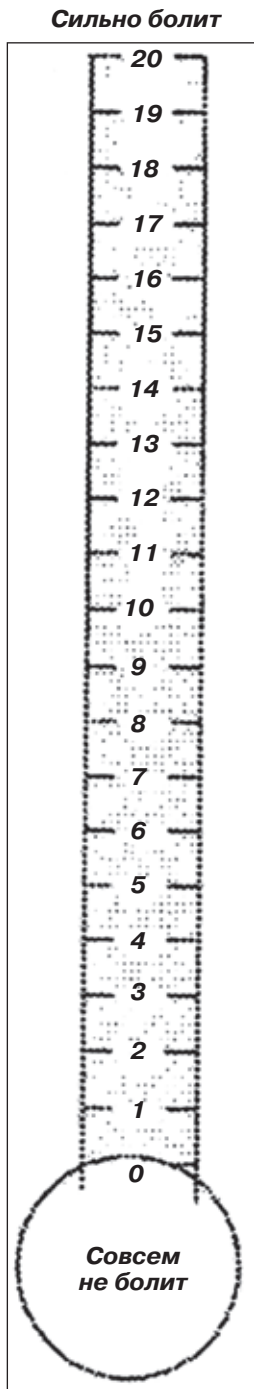
**Облегчение боли в горле**



Вашему горлу лучше? Поставьте «х» на лице, которое показывает, насколько лучше вашему горлу, когда вы глотаете.

**«Термометр боли в горле»**

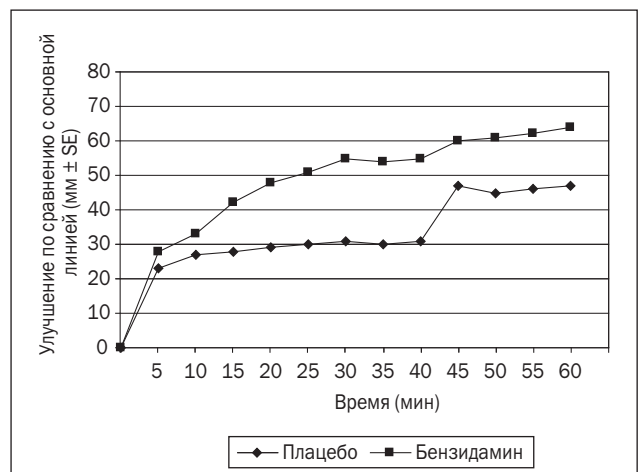
Закрасьте термометр таким образом, чтобы он показывал, как болит ваше горло:



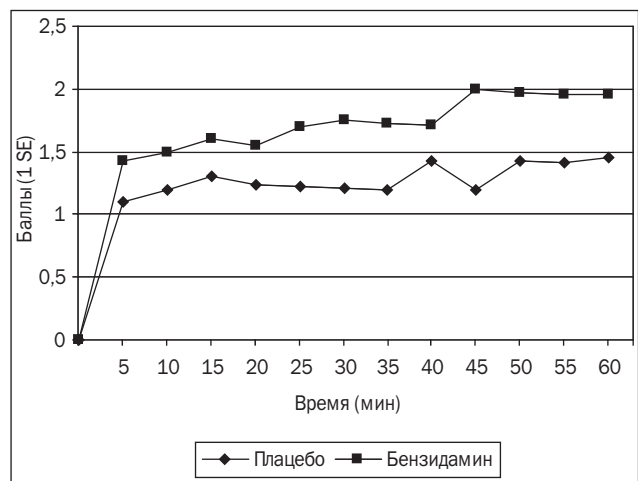
**Рисунок 1. Шкала оценки боли для детей**

Пациентам, отобраным для исследования, наугад была назначена разовая доза полоскания водным раствором бензидамина 1,5 мг/мл с наполнителем, содержащим спирт, глицерин, мятный ароматизатор и инертные ингредиенты, или идентичным по составу плацебо (только наполнитель) в условиях двойного слепого исследования. Пациенты в возрасте менее 12 лет полоскали горло двумя дозами по 7,5 мл в течение 30 секунд, более старшие дети — одной дозой 15 мл в течение 15 секунд. После приема лекарства каждого ребенка оценивали в течение 1 часа, причем в это время не разрешалось ни есть, ни пить. Оценка терапевтической эффективности была проведена с 5-минутными интервалами. Ребенка просили описать интенсивность боли в горле по ТБГ и степень облегчения боли по детской шкале уменьшения боли в горле — шкале «улыбающихся лиц» (рис. 1). Одновременно медсестра оценивала изменение боли в горле после полоскания по 200-миллиметровой переходной шкале. Повторное полоскание было разрешено только по завершении периода оценки.

Область под кривой для оценки эффективности была рассчитана для каждой из 3 оценочных шкал.



**Рисунок 2. Оценка по «термометру боли в горле» у детей**

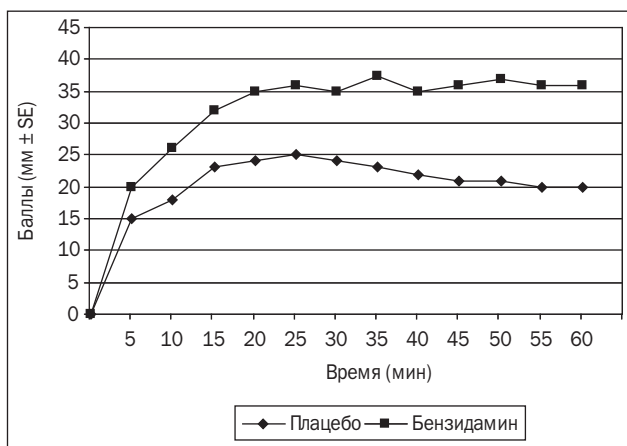


**Рисунок 3. Облегчение боли в горле у детей**

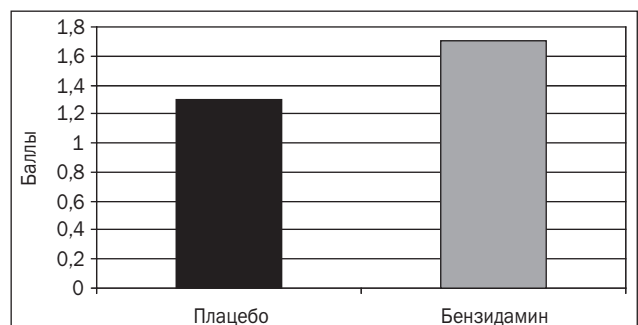
Таблица 1. Демографические и клинические особенности

Особенности	Исследуемая группа	
	0,15% бензидамин (n = 74)	Плацебо (n = 72)
Возраст (лет)	11,5 ± 3,0	11,1 ± 3,1
Средний вес (кг)	46,6 ± 18,4	46,4 ± 20,1
Кол-во лиц мужского пола, n (%)	33 (45 %)	41 (57 %)
Кол-во лиц женского пола, n (%)	41 (55 %)	31 (43 %)
Продолжительность заболевания (дней)	2,2 ± 1,3	2,1 ± 1,1
Балл по ТБГ	11,7 ± 3,0	12,0 ± 3,2
Интенсивность боли	160,3 ± 25	154,0 ± 24,1
Оценка боли медсестрой	76,4 ± 17,2	73,3 ± 20,2

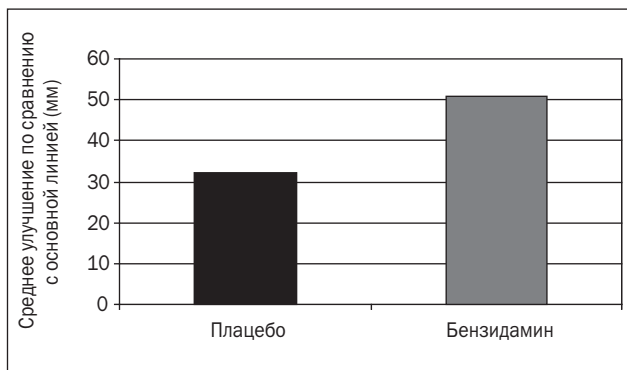
**Примечания:** данные представляют собой усредненные значения ± SD; все сравнения между исследуемыми группами при  $p > 0,16$ .



**Рисунок 4.** Оценка изменения боли в горле медсестрой



**Рисунок 6.** Среднее облегчение боли в горле у детей через 60 минут ( $p = 0,027$ )

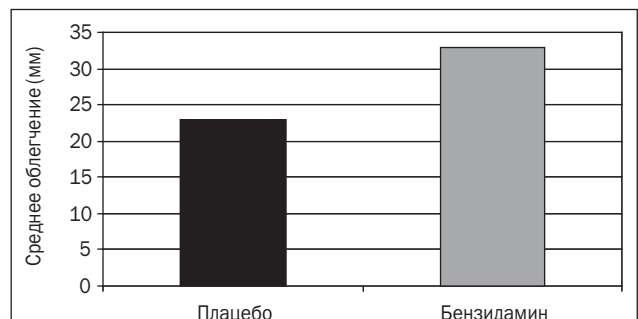


**Рисунок 5.** Оценка по «термометру боли в горле» у детей через 60 минут ( $p = 0,013$ )

Различия между двумя группами пациентов были проанализированы при помощи анализа вариаций. За нулевую гипотезу для анализа взята паритетность исследуемых групп ( $\alpha = 0,05$ , двухстороннее испытание).

### Побочные эффекты

Незначительные, самостоятельно исчезающие побочные эффекты (в основном онемение во рту) были отмечены в обеих исследуемых группах без различий между бензидамином и плацебо.



**Рисунок 7.** Оценка изменения боли в горле медсестрой через 60 минут ( $p = 0,013$ )

### Выводы

1. 0,15%-ный бензидамин — эффективное и безопасное средство для полоскания, применяемое у детей с болью в горле.

2. Данная модель измерения интенсивности боли при тонзиллофарингите у детей представляет собой высокочувствительный метод анализа для определения местного анестезирующего действия.

### Список литературы

- Schachtel B.P., King S.A., Thoden W.R. Pain Relief in Children. A Placebo-controlled Model // Clin. Pharmacol. Ther. — 1991. — 49. — 154.
- Thoden W.R., Schachtel B.P. The Pain Thermometer and Smiley-face Scale in the Assessment of Pediatric Pain // Clin. Pharmacol. Ther. — 1992. — 51. — 148.

3. Lockhart E.F., Thoden W.R., Furey S.A., Schachtel B.P. *Ibuprofen and Streptococcal Sore Throat Pain in Children* // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1993. — 53. — 147.

4. Lasagna L. *The Clinical Measurement of Pain* // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1960. — 86. — 28.

5. Roger A.C. *The Assessment of Pain and Pain Relief in Children with Cancer (Abstract)*.

Получено 28.11.12 □

Шахтель Б.П., доктор медицини

Відділ епідеміології і біостатистики, Університет Мак-Гілла,  
Монреаль, Квебек, Канада

Падджаріно Д.А., доктор медицини

Angelini Pharmaceuticals Inc., Рівер-Едж, Нью-Джерсі, США

Schachtel B.P., MD

Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill  
University, Montreal, Quebec, Canada

Padjarino D.A., MD

Angelini Pharmaceuticals Inc., River Edge, New Jersey, USA

**РАНДОМІЗОВАНА ПОДВІЙНА СЛІПА  
ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНА МОДЕЛЬ,  
ЩО ДЕМОНСТРУЄ МІСЦЕВИЙ ЕФЕКТ БЕНЗИДАМІНУ  
В ДІТЕЙ ІЗ ТОНЗИЛОФАРИНГІТОМ**

**Резюме.** Оскільки є мало опублікованих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, що демонструють ефективність місцевих знеболювальних лікарських препаратів у дітей, ми розробили метод клінічного дослідження (за участю 146 дітей із тонзилофарингітом), що визначає ефективність розчину для полоскання, який містить бензидамін, порівняно з плацебо, аналогічного на вигляд і смак. Після об'єктивного обстеження, що включало визначення ступеня вираженості тонзилофарингіту і тест на стрептококи, проводилася оцінка результатів за дитячим «термометром болю в горлі» (ТБГ) і шкалою болю в горлі для медсестер до того, як дитина почала застосовувати призначений наздогад розчин для полоскання, що містить активні ліки або плацебо. Через регулярні інтервали впродовж 1 години кожна дитина отримувала оцінку за ТБГ і дитячою шкалою зменшення болю в горлі — шкалою «облич, що посміхаються». Медсестра провела незалежну оцінку змін больових відчуттів. Ми встановили, що діти і незалежні спостереження медсестер виявили розбіжності між дією активних ліків і плацебо ( $p < 0,05$ ) за всіма трьома шкалами оцінки. Ми дійшли висновку, що бензидамін знімає біль при тонзилофарингіті. Це клінічне дослідження може бути використане для ідентифікації місцевої знеболювальної дії препарату в дітей із тонзилофарингітом.

**RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND,  
PLACEBO-CONTROLLED MODEL DEMONSTRATING  
A LOCAL EFFECT  
OF BENZYDAMINE IN CHILDREN WITH  
TONSILLOPHARYNGITIS**

**Summary.** Since there are few published randomized, double-blind, placebo-controlled studies that demonstrate the effectiveness of local anesthetic drugs in children, we have developed a method of clinical trials (involving 146 children with tonsillopharyngitis), determining the efficiency of the solution to rinse containing benzydamine, compared with placebo having the same appearance and taste. After a physical examination, including determination of the severity of tonsillopharyngitis and test for streptococci, there has been carried out an assessment of outcomes using «pain thermometer» for children and pain in throat scale for nurses before the child began randomly apply a solution for rinsing, containing the active drug or placebo. In regular intervals for 1 hour each child was examined by «pain thermometer» and pain relief in the throat scale for children — «smiley-face scale». The nurse carried out an independent assessment of changes of pain. We found that children and independent observations of nurses demonstrated a difference between the effect of the active drug and placebo ( $p < 0.05$ ) on all three scales of assessment. We came to the conclusion that benzydamine relieves pain in tonsillopharyngitis. This clinical study can be used to identify the local anesthetic action of the drug in children with tonsillopharyngitis.