



КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТАНТУМ ВЕРДЕ® В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ

Боль в горле (англ. sore throat) — чрезвычайно распространенная патология, заставляющая пациентов обращаться за помощью к врачам общей практики, узким специалистам, а также прибегать к самолечению. Эта жалоба доминирует при острых инфекционных заболеваниях ротоглотки (фарингит, тонзиллит), а также часто сопровождается неспецифические инфекции верхних дыхательных путей или острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

Согласно исследованиям, проведенным в Великобритании, ежегодно диагноз острого фарингита ставят девяти из каждых ста человек, обратившихся к врачу. Более того, они составляют 6 % от числа всех визитов к педиатру. В большинстве случаев острый фарингит вызывают вирусы, поражающие слизистую оболочку верхних дыхательных путей, в первую очередь рино-, корона-, аденовирусы, а основным бактериальным агентом, вызывающим данную патологию, является β-гемолитический стрептококк группы А, обнаруживающийся в 15 % случаев.

Многочисленные исследования, основанные на принципах доказательной медицины, рекомендуют избегать назначения антибактериальных средств при лечении острых фарингитов нестрептококковой этиологии. Поэтому важное место в их лечении занимает местная симптоматическая терапия с применением топических препаратов, обладающих противовоспалительным и анальгезирующим действием.

18–20 мая 2015 года во Львове состоялся XII съезд оториноларингологов Украины, в рамках которого были рассмотрены важнейшие аспекты клинического течения, дифференциальной диагностики и лечебной тактики фарингитов у детей.

С докладом «Диагностика и лечение фарингита у детей» выступил доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела ЛОР-патологии детского возраста, член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины Тимен Григорий Элиазарович.

Острый фарингит и тонзиллит являются широко распространенными заболеваниями среди населе-



Рисунок 1 (Centres for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™ PHARYNGITIS IN CHILDREN)

ния всех возрастных групп, однако наиболее часто они встречаются в детском возрасте. Так, согласно данным статистики, ежегодная заболеваемость взрослого населения составляет 1324–1348, детского — до 3065 случаев на 100 000 населения.

Фарингит — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфоидных фолликулов задней стенки глотки, тонзиллит — острое воспаление небных миндалин, обычно возникающее в результате стрептококковой, реже — вирусной инфекции. Поскольку в большинстве случаев имеет место воспаление обеих локализаций (исключение составляют фарингиты у пациентов, перенесших тонзиллэктомию), в настоящее время актуально использование термина «острый тонзиллофарингит».

Этиологическая структура острых тонзиллофарингитов достаточно разнообразна. В исследовании, проведенном А.С. Bisno (2005), было установлено, что в 38 % случаев возбудителями данной патологии являются вирусы, в 20 % — β -гемолитический стрептококк группы А, в 6 % — гемолитический стрептококк группы С и G, в 6 % — прочие возбудители и в 30 % — возбудитель не был установлен.

Также выявлено, что у детей до 3 лет чаще всего встречается острая респираторная вирусная инфекция, при этом вероятность фарингита, вызванного β -гемолитическим стрептококком группы А, в возрасте до 2 лет минимальная и составляет 3 %.

В возрасте старше 3 лет отмечается наибольшая распространенность острого стрептококкового тон-

зиллофарингита, а ее пик приходится на подростковый возраст.

К основным причинам, вызывающим инфекции верхних дыхательных путей, относятся вирусы, бактерии, грибы, аллергены и другие повреждающие факторы. Острые вирусные и бактериальные инфекции диффузно поражают слизистую оболочку верхних дыхательных путей и носят мигрирующий, чаще нисходящий характер. Кроме того, микрофлора, населяющая верхние дыхательные пути, под воздействием внешних и внутренних факторов может становиться патогенной, вызывая воспаление глотки.

Известно, что воспаление лежит в основе многих заболеваний, в том числе и острого фарингита, и включает в себя несколько фаз. В сосудистую фазу воспаления наблюдаются гиперемия и повышение проницаемости капилляров, вследствие чего происходит высвобождение плазмы в интерстиций и возникновение отека; в клеточную фазу — миграция лейкоцитов в зону повреждения, что является защитной реакцией организма. Для фазы репарации характерны резорбция некротического материала и восстановление физиологического состояния.

К медиаторам воспаления, участвующим в данном процессе, относятся простагландины, лейкотриены (липидные медиаторы); цитокины (IL-1, -6, -8, TNF); вазоактивные амины (гистамин). Все они приводят к вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, боли и отеку. Фактор, акти-

Таблица 1. Клиническая картина фарингита в зависимости от возбудителя (Самсыгина Г.А., 2008)

Возбудители	Клинические проявления				
	Гиперемия зева	Налеты	Язвочки	Увеличение шейных лимфоузлов	Другие клинические особенности
Стрептококки группы А	++++	++++ Желтоватые	Нет	++++ Лимфоузлы плотные	Острое начало, петехии на мягком небе
Стрептококки группы С и G	+++	+++	Нет	+++ Лимфоузлы плотные	Менее тяжелое течение
Аденовирусы	+++	++ Фолликулит	Нет	++	Конъюнктивит
Вирус простого герпеса	+++	++ Серо-белые	++++ На мягком небе	++	Стоматит
Энтеровирусы	+++	+ Фолликулит	+++ На задней стенке глотки	+	Сыпь на коже
Вирусы гриппа	+++	Нет	Нет	Нет	Кашель, лихорадка, интоксикация
Микоплазма	+	Нет	Нет	±	Кашель, бронхит, возможна пневмония
Хламидия	+	Нет	Нет	Нет	Кашель, бронхит, возможна пневмония

вирующей тромбоциты (PAF), ответственен за повышение проницаемости сосудов, отек, тромбоз и хемотаксис. Свободные радикалы и оксид азота стимулируют нейтрофилы и их движение, хемотаксис, также возможно их повреждающее действие на клеточные мембраны.

Из фосфолипидов клеточных мембран под действием фермента фосфолипазы А₂ образуется арахидоновая кислота. Ее метаболизм может осуществляться двумя путями: липоксигеназным, в результате которого образуются лейкотриены, и циклооксигеназным, в ходе которого синтезируются простагландины и тромбоксаны. Именно на циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты воздействуют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Клинически острый фарингит проявляется першением и болью в горле, усиливающейся при глотании, болезненностью задней стенки глотки, кашлем. Кроме того, возможно возникновение таких симптомов, как слабость, повышение температуры, озноб и головная боль. Клиническая картина острого фарингита может варьировать в зависимости от вида возбудителя (*Самсыгина Г.А., 2008*).

Так, для фарингита, вызванного стрептококком группы А, характерны острое начало, петехиальная сыпь на мягком небе, выраженная гиперемия зева и наличие налетов желтоватого цвета. Также отмечаются явления регионарного лимфаденита, при этом переднечелюстные, передне- и заднешейные лимфатические узлы увеличены, уплотнены и болезненны. Фарингиту, возбудителем которого являются стрептококки группы С и G, свойственно менее тяжелое течение, однако, как правило, тоже отмечаются гиперемия зева, налеты и шейный лимфаденит. При остром фарингите, вызванном аденовирусами, отмечается сочетание признаков воспаления в глотке и конъюнктивит. Вирус простого герпеса вызывает выраженную гиперемию зева, налеты серо-белого цвета, язвочки на мягком небе, умеренный лимфаденит и стоматит. Энтеровирусы — сыпь на коже, при этом отмечаются краснота зева, фолликулит и язвочки на задней стенке глотки. Кашель, лихорадка и интоксикация с выраженной гиперемией зева — характерный признак фарингита, вызванного вирусом гриппа. Хламидии и микоплазма приводят к умеренным воспалительным изменениям в глотке, сочетающимся с кашлем, бронхитом и пневмонией.

Клиника острого фарингита

- Першение и боль.
- Боль при глотании.
- Болезненность задней стенки глотки.
- Кашель.
- Слабость, повышение температуры, озноб, головная боль.

Поскольку одни лишь клинические особенности заболевания не позволяют достоверно отличить бактериальный фарингит от вирусного, целесообразно взять мазок из горла и провести тестирование на наличие БГСА-фарингита с помощью быстрого теста на определение антигенов (БТОА). У детей и подростков при негативных результатах БТОА следует провести культуральное исследование мазка из горла. При позитивном результате БТОА, в силу его специфичности, нет необходимости в проведении культурального исследования. У взрослых при негативных результатах БТОА нет необходимости в рутинных культуральных исследованиях, что связано с низкой заболеваемостью данного контингента населения БГСА-фарингитом.

Диагностика (Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America)

— Следует взять мазок из горла и провести тестирование на наличие БГСА-фарингита с помощью быстрого теста на определение антигенов и/или культуральное исследование, так как одни лишь клинические особенности не позволяют достоверно отличить бактериальный фарингит от вирусного.

— У детей и подростков при негативных результатах БТОА следует провести культуральное исследование мазка из горла*.

— При позитивных результатах БТОА, в силу их специфичности, нет необходимости в проведении культурального исследования*.

— При негативных результатах БТОА у взрослых нет необходимости в рутинном проведении культуральных исследований из-за низкой заболеваемости БГСА-фарингитом**.

Согласно рекомендациям ESCMID, у пациентов с низким риском развития ревматизма и острого гломерулонефрита, например у пациентов без предыдущего анамнеза развития ревматизма, боль в горле не подлежит лечению антибактериальными препаратами.

Боль в горле не нужно лечить антибиотиками, чтобы предупредить развитие ревматизма и острого гломерулонефрита у пациентов с низким риском развития этих осложнений (например, у пациентов без предыдущего анамнеза ревматизма) (уровень доказательности — А1).

Больных с острым БГСА-фарингитом следует лечить соответствующим антибиотиком в адекватной дозе на протяжении срока, достаточного для эрадикации возбудителя из глотки, обычно на протяжении 10 дней. При этом следует помнить, что местная антибактериальная терапия не может заменить системную антибактериальную терапию

* — Значимая рекомендация, доказательства высокого уровня; ** — значимая рекомендация, доказательства среднего уровня.

при остром стрептококковом тонзиллите, так как не влияет на вероятность развития поздних аутоиммунных осложнений. Использование нестероидных противовоспалительных средств или ацетаминофена для лечения тяжелых и среднетяжелых симптомов, ассоциирующихся с БГСА-фарингитом, следует рассмотреть в качестве дополнения к антибактериальной терапии.

Симптоматическая системная терапия БГСА-фарингита в целях купирования лихорадки и/или болевого синдрома предусматривает использование НПВП — парацетамола 10–15 мг/кг/прием или ибупрофена 8–10 мг/кг/прием. В такой ситуации хотелось бы предостеречь врачей и родителей пациентов от необоснованного назначения жаропонижающих средств у детей старше 3 месяцев без фебрильных судорог в анамнезе. Согласно существующим рекомендациям ВОЗ, в снижении нуждается температура выше 39,5 °С. Это объясняется тем, что необоснованное медикаментозное купирование лихорадки может затруднить объективную оценку эффективности начатой антибактериальной терапии при стрептококковом остром течении. В связи с этим местное лечение патологических изменений в глотке препаратами, обладающими противовоспалительными свойствами, является крайне актуальным. Целью такого местного лечения является быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки.

В настоящее время в арсенале врача имеется значительное количество лекарственных средств-антисептиков, воздействующих на слизистую оболочку глотки путем орошения, полоскания, смазывания, ингаляций или рассасывания, однако они не лишены недостатков. Леденцы и таблетки в своем составе содержат химические соединения — дихлорбензол, метакрезол, бензалконий, тимол, амбазон, гексетидин, хлоргексидин. Бактерицидные препараты подавляют нормальную микрофлору, нарушают местный иммунный ответ. Кроме того, антисептики оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, вызывают аллергические реакции. Также они имеют ограничения в детском возрасте: их не рекомендуют применять детям младше 6 лет.

В связи с этим определенным интересом представляет препарат Тантум Верде® (бензидамина гидрохлорид 1,5 мг/мл), обладающий противовоспалительным и обезболивающим действием. Тантум Верде® (бензидамина гидрохлорид) — производное индолола, но в отличие от остальных НПВП — без карбоксильной группы, что придает ему ряд особенностей: он является слабым основанием, тогда как большинство НПВП — слабые кислоты; обладает высокой липофильностью; по градиенту рН хорошо прони-

кает в очаг воспаления, где рН ниже, и накапливается в терапевтических концентрациях.

Механизм противовоспалительного действия Тантум Верде® заключается в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, в частности туморнекротического фактора α (TNF- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β).

Мощное угнетение синтеза провоспалительных цитокинов приводит к снижению выработки и высвобождения ферментов (ЦОГ, ЛОГ) и медиаторов воспаления (простагландинов), при этом бензидамин не оказывает влияния на их синтез. Благодаря этому механизму действия Тантум Верде® прерывает воспалительный процесс на самых ранних этапах развития: он уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует мембраны лизосом, тормозит выработку АТФ и других макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования; тормозит синтез простагландинов, гистамина, брадикинина, факторов комплемента и других неспецифических эндогенных повреждающих факторов. Это дает возможность не только эффективно устранить отек и гиперемию слизистой оболочки глотки, гипертрофию регионарных лимфатических узлов, но и предотвратить прогрессирование воспалительного процесса.

Таким образом, противовоспалительное действие Тантум Верде® обеспечивает быстрое купирование симптомов фарингита, а также способствует профилактике распространения воспаления по дыхательным путям и дает возможность предотвратить развитие осложнений.

Обезболивающее действие Тантум Верде® развивается по мере устранения воспалительного процесса, уменьшения отека тканей, экссудации и связано со снижением концентрации медиаторов боли и биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, и увеличением порога

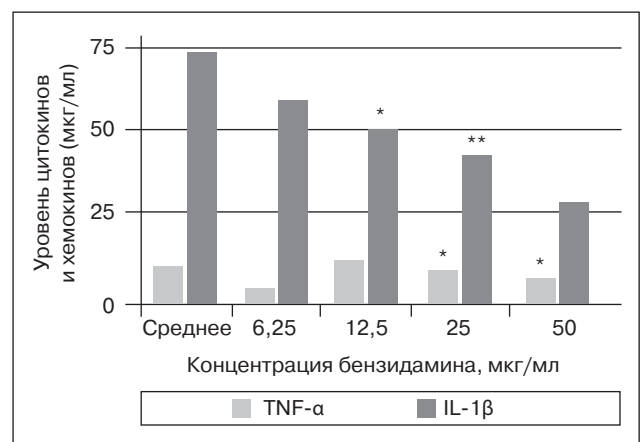


Рисунок 2. Влияние бензидамина на синтез провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β) и хемокинов в мононуклеарных клетках периферической крови
Примечание: ND — not determined, * — $p < 0,05$ vs medium, ** — $p < 0,01$ vs medium by Dunnett's test

болевой чувствительности рецепторного аппарата. Уже со второго дня применения Тантум Верде® отмечается уменьшение боли, жжения, дискомфорта в горле, боли при глотании, оталгии, что дает возможность пациентам нормально принимать пищу.

В клинической практике Тантум Верде® широко используется в мире для симптоматического лечения боли, раздражения и воспаления полости рта и глотки, лечения состояний после тонзиллэктомии, пострадиационного мукозита, фарингита после интубации трахеи.

Имеется большое количество доступных клинических данных относительно эффективности и безопасности бензидамина. Так, эффективность бензидамина в форме 0,15% раствора для местного применения с целью уменьшения симптоматики была продемонстрирована в сравнительном исследовании с плацебо у пациентов с хроническим тонзиллитом после тонзиллэктомии. Было показано, что у пациентов в группе, получающей бензидамин, отмечается более значительное и быстрое уменьшение боли и жжения, дисфагии, отека, лимфаденита и выделений из горла.

Авторы сделали вывод, что Тантум Верде®, в отличие от других НПВП, действующих на белковый синтез простагландинов, блокирует синтез цитокинов (TNF- α , IL-1 β), что обеспечивает антиэкссудативный и противоотечный эффект препарата, а также отсутствие побочных эффектов. Тантум Верде® также обладает местноанестезирующим и анальгезирующим действием, что клинически проявляется с первых дней терапии улучшением глотания и уменьшением боли в 7 раз по сравнению с плацебо.

В сравнительном исследовании бензидамина и тетракаина было установлено, что Тантум Верде® обладает 50 % местноанестезирующего действия тетракаина. Это обуславливает устранение боли у пациентов сразу при нанесении на слизистую оболочку полости рта и горла. При этом длительность действия препарата сохраняется в течение полутора часов и более.

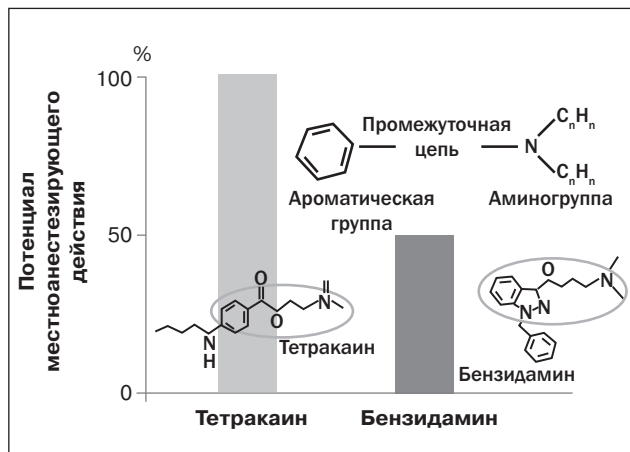


Рисунок 3

Для Тантум Верде® характерны отличная переносимость, доказанная в сравнительном исследовании с фенолом и гекситидин хлорбутанолом + холина салицилатом: продемонстрировано, что профиль переносимости Тантум Верде® сопоставим с плацебо при лечении детей с тонзиллофарингитами — лишь у 2 % пациентов отмечались аллергические и побочные действия, тогда как эти показатели для фенола и гекситидина хлорбутанола составили 10 и 15 % соответственно.

Основные показания к применению препарата Тантум Верде® (бензидамин) включают:

- лечение инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки: фарингита, тонзиллита, фаринготонзиллита, ангины, глоссита, гингивита, стоматита, постлучевых эпителиитов, кандидозов полости рта (в составе комплексной терапии);
- после операций в полости рта и глотки: тонзиллэктомии, аденотомии, крио- и лазерной хирургии новообразований ротоглотки;
- после травм и оперативных вмешательств на небе, полости рта, нижней челюсти.

Такая эффективность Тантум Верде® определяется способностью легко проникать в эпителиальный слой и достигать эффективных концентраций в воспаленных тканях. При этом препарат не имеет системных побочных эффектов, так как практически не попадает в системный кровоток. При местном применении бензидамин абсорбируется слизистой оболочкой, однако его концентрация в плазме крови при этом настолько мала, что не может оказывать какого-либо фармакологического действия. Кроме этого, положительным моментом является отсутствие сахара в препарате, что позволяет назначать его детям и диабетикам. Также препарат имеет приятный мятный вкус.

Тантум Верде® выпускается в форме раствора для ротовой полости 1,5 мг/мл. Может назначаться взрослым пациентам, больным пожилого возраста и детям с 12 лет, умеющим полоскать горло, по 15 мл раствора 2–3 раза в день. Неразведенный раствор используют для полоскания при воспалительных процессах, разведенный (15 мл препарата и 15 мл воды смешать в мерном стаканчике) — для гигиенических полосканий рта и горла.

Спрей Тантум Верде® для ротовой полости 1,5 мг/мл (0,255 мг в 1 дозе) взрослым и больным пожилого возраста назначается по 4–8 доз от 2 до 6 раз в день. Детям в возрасте 4–6 лет — по 1–4 дозы (максимально 4 дозы) 2–6 раз в день; детям в возрасте 6–12 лет — по 4 дозы 2–6 раз в день.

Таким образом, Тантум Верде® при местном применении в ЛОР-практике уменьшает воспалительный процесс, отечность пораженных тканей, а также способствует купированию болевого синдрома. При применении препарата в терапии острых неосложненных фарингитов и тонзиллитов был получен высокий противовоспалительный и анальгезирующий эффект.

Подготовила Татьяна ЧИСТИК ■