

*Эдвард Б. Рубенштейн<sup>1</sup>, Дуглас Е. Петерсон<sup>2</sup>, Марк Шуберт<sup>3</sup>, Дороти Кифи<sup>4</sup>, Дебора МакГир<sup>5</sup>, Джозел Эпштайн<sup>6</sup>, Линда С. Элтинг<sup>7</sup>, Филип С. Фокс<sup>8</sup>, Кэтрин Кукслей<sup>7</sup>, Штефен Т. Сонис<sup>9</sup>*

## Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии

<sup>1</sup>Онкологический центр Андерсона Техасский университет, Хьюстон, Техас

<sup>2</sup>Центр здоровья Коннектикутского университета, Фармингтон, Коннектикут

<sup>3</sup>Онкологический центр Хатчинсона, Сиэтл, Вашингтон

<sup>4</sup>Клиника Роял Аделаид, Аделаид, Австралия

<sup>5</sup>Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания

<sup>6</sup>Стоматологический колледж, Чикаго, Иллинойс

<sup>7</sup>Онкологический центр Андерсона Техасский университет, Хьюстон, Техас

<sup>8</sup>Каролинский медицинский центр, Северная Каролина

<sup>9</sup>Бригэмский женский госпиталь, Бостон, Массачусетс

При поддержке образовательных грантов в направлении исследований Национальной Ассоциации по борьбе с раком и Международной Ассоциации Оральной Онкологии

**Предпосылки.** Воспалению слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта могут подвергаться до 100 % пациентов, переносивших химиотерапию в высоких дозах и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, 80 % пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, принимающих лучевую терапию, а также большое количество пациентов, получающих химиотерапию. Воспаление слизистой пищеварительного тракта повышает смертность и заболеваемость и способствует увеличению расходов на охрану здоровья. По этим причинам Международная ассоциация специалистов в области симптоматической терапии злокачественных новообразований и Международное общество онкологии полости рта собрали группу экспертов, чтобы изучить литературу об этом вопросе и создать на основе фактических данных методические рекомендации для предотвращения, оценки и лечения мукозита.

**Методы.** В период с января 1966 года по май 2002 года было опубликовано 36 экспертных обзоров литературы. В результате первой встречи в январе 2002 года создан предварительный проект руководства, который был рассмотрен на втором совещании в том же году. После этого редакционный комитет подготовил отчет о патогенезе, эпидемиологии и оценке (что также включено в предмет описания) воспалительных процессов в слизистой оболочке рта и ЖКТ, а также практические рекомендации.

**Результаты.** Эксперты разработали рекомендации, начиная с наиболее обоснованных клинических данных и заканчивая предложениями, когда уровень доказательности был ниже, но экспертная группа достигла консенсуса в толковании фактов. Эксперты выявили пробелы в некоторых фактах, из-за чего определенные препараты нельзя рекомендовать или не рекомендовать к применению.

**Выводы.** Воспаление слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта является распространенным побочным эффектом применения различной противоопухолевой терапии. Научно обоснованные клинические руководства представлены практикующим врачам в качестве ориентира для применения в режиме ежедневного ухода за соответствующими пациентами и как отправная точка для клинических исследований при проведении дальнейших качественных исследований в областях, где данные либо отсутствуют, либо противоречивы.

**Ключевые слова:** стоматит, оральный мукозит, мукозит желудочно-кишечного тракта, практическое клиническое руководство.

Воспаление слизистой рта – частое осложнение после циторедуктивной химиотерапии рака и лучевой терапии. Это такие методы лечения дозированно-лимитированной токсичности, как ускоренное фракционирование и лучевая терапия в режиме гиперфракционирования и меропрятий, сочетающих химиотерапию и лучевую терапию. Его аналог – воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, признанное токсичным, которое связано с некоторыми режимами химиотерапии в стандартных дозах и радиотерапией, обычно используемыми при лечении рака, поражающего любую область ЖКТ.

Воспаление слизистой оболочки ротовой полости и ЖКТ может возникнуть у 100 % пациентов, перенесших высокодозированную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток крови (ТКСК). Было установлено, что у пациентов, получавших такое лечение, повышение уровня воспаления слизистой оболочки рта на один балл сопровождается значительным увеличением количества дней с высокой температурой, риском поражения инфекцией, количеством дополнительных дней с полным парентеральным питанием, использованием внутривенных наркотических обезболивающих, увеличением продолжительности госпитализации и 100-дневной леталь-

ностью. С точки зрения пациента, оральный мукозит является одним из самых тяжелых побочных эффектов трансплантации.

Понимая серьезность клинических и психологических последствий воспаления слизистой оболочки и то, что такое состояние иногда становится барьером для успешной терапии, терапевты, онкологи, исследователи из Национального института рака и другие специалисты в этой области сочли необходимым довести до сведения сообщества онкологов, что такие клинические и экономические последствия имеют место вследствие травмирования слизистой оболочки средней и высокой дозой раковой терапии. В течение последних пяти лет появились новые модели базовых механизмов улучшения эффективности лечения и исцеления, выдвигаются предложения о новых исследованиях и стратегиях лечения. Исследователи биотехнологической и фармацевтической промышленности объединили академических клинических исследователей в своих попытках начать применять активные меры для предотвращения и лечения воспаления слизистой оболочки ротовой полости и ЖКТ.

Хотя основные механизмы повреждения барьера слизистой до сих пор изучаются, несколько существенных выводов из клинических исследований очевидны. Во-первых, потому, что исследователи применяют различные системы оценки мукозита, оценивая каждый отдельный критерий или пользуясь едиными комбинированными системами оценки, когда сравнение критериев в процессе исследования провести тяжело. Кроме того, многогранность вопросов не позволяет выработать унифицированную систему оценки. Во-вторых, различия в целях исследований помешали обобщению результатов связанных обследований, препятствуя воспроизведению и прогрессу в изучении данного вопроса. В-третьих, модели ухода за пациентами возникли в различных областях клинической практики, в том числе в оральной онкологии, радиационной онкологии, медицинской онкологии и гематологии, неясен является результат объединения этих моделей. Наконец, поскольку большинство современных методов лечения произошло более от эмпиризма, нежели в результате доказательств, на которых основывались методы лечения, целесообразен методологически конструктивный обзор литературы.

В ответ на эти выводы и разработки Международная ассоциация специалистов в области симптоматической терапии злокачественных новообразований и Международная ассоциация онкологии полости рта (MASCOTЗН/МАОПР) в 1998 году создали «The Mucositis Study Section» (группу исследователей мукозита), чтобы собрать экспертов по ряду дисциплин в области онкологии для решения важных вопросов лечения мукозита и научных исследований. Соответственно, в 2000 году группа исследователей учредила группу экспертов для разработки руководства по профилактике и лечению полости рта и воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, связанных с противоопухолевой терапией, основанной на фактических данных. Полученные рекомендации предназначены для специалистов в области лечения полости рта, здравоохранения, онкологии и пациентов с оральными заболеваниями, онкологом, клинических исследователей и политиков. В данном отчете описываются цели, методы и результаты обсуждений в группе исследователей мукозита MASCC/ISOO.

## Материалы и методы

### Состав группы экспертов

Группа состоит из 36-ти специалистов: онкологов полости рта, онкологов-радиологов, гематологов, химиотерапевтов, хирургов, патологоанатомов, медицинских

сестер, стоматологов-гигиенистов, основных медицинских специалистов, микробиологов, эпидемиологов, специалистов по результатам исследований, а также медицинского библиотекаря из Центра исследования рака. В группу экспертов вошли исследователи традиционных наук, исследователи клинических служб и здравоохранения, в чью компетенцию входят травмы барьера слизистой оболочки рта и которые публикуются в рецензируемой литературе.

### Обследование процесса

Вследствие ожидаемого большого объема данных о результатах поиска информации в литературе и из-за большого количества экспертов тема была разделена на подтемы, для каждой из которых были назначены рабочие группы в составе от двух до пяти членов. Эти подтемы включали такие разделы: терминологию, эпидемиологию (первичную, вирусную или терапевтическую специфику), основной уход за полостью рта и протоколы ухода за полостью рта, асептическое полоскание рта, анальгетики, криотерапию, местные анестетики, антимикробные препараты (системные и местного применения), факторы роста и цитокины, биологические защитные средства слизистой оболочки, противовоспалительные средства, дополнительную и альтернативную медицину (включая природные средства лечения), низкоэнергетическую лазерную терапию и кровопускание. Рабочая группа мукозита ЖКТ отвечала также за первичный обзор всех областей, связанных с мукозитом ЖКТ. В своей работе, эксперты использовали систематическое оценивание как уровня, так и категории данных.

### Обзор литературы и сбор данных

Медицинский библиотекарь, работающий с группой сопредседателей, провел первичный поиск в базе данных литературы Medline о раке. Была использована литература начиная с января 1966 года по 21 ноября 2001 года. Так поисковая работа продлилась до 31 мая 2002 года.

Первичный поиск медицинской англоязычной литературы, связанной с проблемой рака и его лечением, изданной с января 1966 года по октябрь 2001, насчитывал более 500000 публикаций. Поскольку *мукозит* не является предметом поисковой рубрикации Национальной медицинской библиотеки (MeSH), в качестве основного поискового термина был использован термин «*стоматит*» в сочетании с термином «*рак*». Так как *стоматит* является поисковым заголовком Национальной медицинской библиотеки (MeSH), статьи по этому термину индексируются, даже если в них используется термин «*мукозит*». Хотя термин «*стоматит*» широко используется для обозначения любого воспаления слизистой оболочки, по сути, он ограничен воспалительными заболеваниями полости рта, в то время как термин «*мукозит*» имеет более широкое определение, которое охватывает воспаление любой слизистой оболочки.

После того как поиск литературы был сужен до статей о терапии рака, связанной с токсичностью слизистой, цитаты отсортировали по основным темам, определенным для небольших рабочих групп, как это описано выше. Кроме того, членам комиссии было рекомендовано обратиться к другим исследователям и источникам для поиска неопубликованной информации, которая могла быть также полезна при создании руководства.

### Создание руководства на основе фактических данных

Литература была распространена в группах вместе с инструкциями и скоринговыми картами основанных методов обзора и обработки литературы в соответствии

с Хадорн и др. Каждая группа вернула свои скоринговые карты вместе с библиографией всех проанализированных публикаций. Они были собраны, размножены и распространены среди всех членов группы исследователей на конференции, посвященной разработке руководства и проходившей в Хьюстоне, штат Техас, 16–20 января 2002 года. Каждая группа представила свой проект принципов руководства, перед тем как использовать структурированный обзор литературы и методы разработки руководства Американского сообщества клинической онкологии. Иерархия руководства предусматривает два подтипа принципов руководства: 1) рекомендации и 2) предложения. Члены группы обсудили каждый пункт

руководства для соблюдения соответствия с опубликованными стандартами разработки руководства.

Специалисты группы откорректировали проект руководства на втором совещании, 23 июня 2002 года в Бостоне, штат Массачусетс. В статье, которая была подготовлена авторским коллективом при содействии медицинского редактора, среди всех членов группы экспертов было распространено две формы проекта, дав им две дополнительные возможности прокомментировать уровень доказательств и градации рекомендаций. Все члены группы утвердили окончательный вариант, представленный для публикации, который и представлен в табл. 2.

Таблица 2

**Итоги клинических протоколов по уходу за пациентами с оральным мукозитом и мукозитом желудочно-кишечного тракта**

I Оральный мукозит.	
	Основы ухода
1.	Группа экспертов предлагает использование протоколов ухода за полостью рта, которые включают обучение пациентов в попытке снизить тяжесть мукозита вследствие химиотерапии или лучевой терапии.
2.	Группа экспертов рекомендует контролируемое пациентами обезболивание морфином, как выбором лечения боли вследствие орального мукозита у пациентов, перенесших ТКСК.
	Лучевая терапия: профилактика.
3.	Чтобы уменьшить повреждения слизистой, группа экспертов рекомендует использовать блоки излучения средней линии и пространственной терапии.
4.	Группа экспертов рекомендует бензидамин для профилактики радиационного мукозита после приема умеренной дозы лучевой терапии у пациентов с раком головы и шеи.
5.	Группа экспертов не рекомендует хлоргексидин для предотвращения орального мукозита у больных с солидными (твердыми) опухолями головы и шеи, которые проходят лучевую терапию.
	Химиотерапия стандартной дозы: профилактика.
6.	Группа экспертов рекомендует пациентам, получающим 5-ФУ болюсную химиотерапию пройти 30-минутную оральную криотерапию для предотвращения орального мукозита.
7.	Группа экспертов предлагает использование 20–30-минутную оральную криотерапию в попытке снизить влияние мукозита у пациентов, получивших болюсные дозы адатрексата.
8.	Группа рекомендует: ацикловир и его аналоги нельзя использовать регулярно, чтобы предотвратить воспаление слизистой оболочки.
	Химиотерапия стандартной дозы: лечение.
9.	Группа экспертов не рекомендует хлоргексидин для лечения устойчивого орального мукозита.
	Высокодозная химиотерапия с или без общего облучения тела плюс ТКСК-профилактика.
10.	Группа экспертов не рекомендует использование пентоксифиллина для предотвращения мукозита у пациентов, перенесших ТКСК.
11.	НИЛИ требует дорогостоящего оборудования и специальной подготовки. Из-за изменчивости интероператора трудно провести клинические испытания, а их результаты трудно сравнить; тем не менее, группа экспертов склоняется благодаря накопительным доказательствам в поддержку НИЛИ. Для центров, способных поддерживать необходимые технологии и обучение, группа экспертов предлагает использование НИЛИ в попытке уменьшить заболеваемость оральным мукозитом и связанной с ним болью у пациентов, получающих химиотерапию в высоких дозах или химиолучевой терапии до ТКСК.

Таблица 2 (Продолжение)

II. Желудочно-кишечный мукозит.	
	Лучевая терапия: профилактика
1.	Группа экспертов предлагает использовать 500 мг сульфасалазина перорально два раза в день для снижения частоты и тяжести радиационной энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию в области таза.
2.	Оральный сульфат не препятствует острой диарее у пациентов со злокачественными новообразованиями в области таза, перенесшими дистанционную лучевую терапию; и, по сравнению с плацебо, больше связано с желудочно-кишечными побочными эффектами, в том числе ректальным кровотечением. Следовательно, группа экспертов не рекомендует для применения оральный сульфат.
3.	Группа экспертов не рекомендует 5-аминосалициловая кислота и связанные с ней соединения месалазина и олсалазин для предотвращения возникновения желудочно-кишечного мукозита.
	Лучевая терапия: лечение.
4.	Группа экспертов предлагает использование сульфат-клизм для управления хроническим радиационно-индуцированным проктитом у пациентов с ректальным кровотечением.
	Стандартная доза и высокодозная химиотерапия: профилактика.
5.	Группа экспертов рекомендует ранитидин или омепразол для профилактики боли в эпигастрии после лечения циклофосфамидом, метотрексатом, 5-ФУ или с 5-ФУ лечения с фолиевой кислотой или без химиотерапии.
	Стандартная доза и высокодозная химиотерапии: лечение.
6.	Когда лоперамид не контролирует диарею, вызванную стандартной дозой или высокой дозой химиотерапии, связанной с ТКСК, группа экспертов рекомендует октреотид в дозировке по меньшей мере 100 мкг подкожно два раза в день.
	Химиотерапия в сочетании и лучевой терапией: профилактика.
7.	Группа экспертов предлагает использовать амифостин для уменьшения проявлений эзофагита, вызванного сопутствующей химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с немелкоклеточным раком легких

**Конфликт интересов  
и финансовая информация**

Стоимость конференции и административных услуг для разработки руководства была обеспечена неограниченными образовательными грантами при поддержке исследовательской группы мукозита MASCC/ISOO. Гранты предоставлены при поддержке следующих компаний: «Amgen» (Thousand Oaks, Калифорния), «GelTex Pharmaceuticals» (Waltham, Массачусетс), «Helsinn Healthcare SA» (Pazzallo, Швейцария), «Human Genome Sciences» (Роквилл, штат Мэриленд), «McNeil Consumer and Specialty Pharmaceuticals» (Форт Вашингтон, PA), «MGI Pharma» (Bloomington, MN), «MedImmune» (Gaithersburg, MD), «OraPharma» (Warminster, PA) и «RxKinetix» (Луисвилл, CO). Представителям каждой компании было разрешено присутствовать на конференции по вопросам развития принципов руководства, но они не были допущены к участию в закрытых административных сессиях, в дискуссии или работе группы. Кроме того, компании были проинформированы о том, что не будут иметь доступ к руководству, пока его не опубликуют. Методы разработки руководства всех проектов, а также окончательного содержания и стиля строго контролировались специалистами группы.

Каждый член группы был обязан заполнить стандартизированную форму о конфликте интересов, выявляющую все связи с любыми медицинскими учреждениями, компаниями, коммерческой продукцией или разработкой

продукции, которые потенциально могут быть затронуты при разработке и обнародовании принципов руководства. Отражению в данной форме подлежала также информация о занятости, консультировании, владении акциями, официальных гонорарах, финансировании научных исследований, участии в подготовке экспертных заключений и членстве в консультативных советах компаний. Группа экспертов в каждом конкретном случае на индивидуальной основе принимала решение о том, следует ли ограничить роль члена-участника вследствие конфликта интересов.

**Даты изменений**

Группа экспертов рассчитывает пересматривать принципы руководства ежегодно в рабочем режиме группы исследований мукозита MASCC/ISOO и обновлять их каждые три года или чаще в форме информационных предписаний для обсуждения возможных изменений в руководстве.

**Биологическая основа и патогенез**

**Повреждение слизистой полости рта**

Повреждение слизистой является совокупным следствием ряда параллельных и последовательных биологических процессов. После лучевой терапии или химиотерапии оральный мукозит является предвестником начала фазы, которая характеризуется повреждением тканей подслизистой. После активации ряда генов

раннего ответа наблюдаются изменения в эндотелии, соединительной ткани и внеклеточном матриксе, которые опосредуются активными формами кислорода (АФК), церамидным путем, а также рядом факторов транскрипции, включая ядерный фактор-каппа  $\beta$  (NF- $\kappa$ B). Начальное повреждение провоцирует ухудшение соединительной ткани и быструю вторичную активацию генов, что приводит к прямой и косвенной передаче сигналов и раннему апоптозу клоногенных стволовых клеток в базальном эпителии. Среди сигнальных молекул вероятно будут присутствовать провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин 1 $\beta$  и интерлейкин-6). Эти сигнальные молекулы также имеют способность усиливать активацию факторов транскрипции (например, NF- $\kappa$ B), в дальнейшем приводя к продуцированию дополнительных провоспалительных цитокинов, повреждению тканей и апоптозу. Снижение обновления эпителии слизистой оболочки происходит несмотря на очаговые всплески гиперпролиферативной деятельности в ответ на раннюю активность генов, связанных с заживлением эпителии.

Эпителиальный апоптоз и некроз превышают гиперпролиферативную деятельность и приводят к язвенной фазе, в которой очевидно разрушение всего слоя слизистой оболочки. Язвенная фаза усугубляется местной бактериальной колонизацией, в результате чего происходит блокада материалов клеточных стенок, поражая подслизистую и усиливая разрушительные механизмы. Повышение активности фактора транскрипции, уровня цитокинов и других медиаторов приводит в действие дополнительные местные реакции, включая ангиогенез. В конечном счете, заживление происходит как миграция здорового эпителии от краев раны, стимулируемое сигналами подслизистой. Подробное обсуждение биологической основы и патогенеза орального и ЖКТ мукозита можно найти в сопроводительной статье об этом вопросе.

**Повреждения слизистой  
желудочно-кишечного тракта**

Патобиология мукозита алиментарного тракта вне ротовой полости аналогична пероральному мукозиту, описанному выше, и создает такую же потенциальную угрозу для успешной терапии из-за задержек лечения или снижения интенсивности лечения. Размещение желудочно-кишечного тракта вне видимости повреждений его слизистой оболочки является морфологическим и функциональным отличием от других его составляющих. Это в значительной степени объясняет различия в функциональных и симптоматических последствиях орального мукозита и мукозита ЖКТ в результате раковой терапии.

Множество быстро делящихся клеток в желудочно-кишечном тракте делает его особенно уязвимым к цитотоксическим химиотерапевтическим веществам. Спустя день после химиотерапии может наблюдаться первая аномалия в виде усиления проявлений апоптоза. После этого уменьшается длина крипт, ворсинок слизистой кишечника и затем наблюдается снижение показателя митотического индекса с последующим достижением на 3-й день каждого из параметров нижней отметки. К 5-му дню происходит реактивная гиперплазия и в итоге следует нормализация. Боль в животе, вздутие и понос начинаются приблизительно на 3-й день и затихают к 7-му дню, когда обычно появляются оральные симптомы. Однако такие функциональные изменения, как проницаемость сахара, сохраняются после исчезновения симптомов и восстановления после морфологических изменений.

Кишечная проницаемость также является одним из изменений, которые происходят во время фракционированной лучевой терапии. Наряду с гистологическим

повреждением кишечная проницаемость фактически является крайним проявлением вследствие изменения сроков срединных этапов терапии. Несмотря на прекращающееся травмирование и заметно возрастающее количество симптомов, к концу курса лучевой терапии появляется улучшение вследствие компенсационных изменений. Тем не менее у многих пациентов токсичность излучения приводит к такой хронической функциональной несостоятельности, как мальабсорбция и нарушение моторики, в отличие от переходных побочных эффектов вследствие химиотерапии. Гистологические изменения включают атрофию слизистой оболочки, фиброз стенок кишечника и склероз сосудов. Клиническое течение можно охарактеризовать опасными для жизни осложнениями, в том числе кишечной непроходимостью, перфорацией или появлением свищей.

Попытки лучше понять биологические и гистологические механизмы и количественную роль различных факторов мукозита ЖКТ усложняются недоступностью значимых сегментов ЖКТ и проблемами, связанными с получением образцов последовательной биопсии. Прилагаются также усилия для поиска возможности снизить токсичность, для чего изучаются механизмы действия новых препаратов.

**Эпидемиология**

Заболеваемость оральным мукозитом и мукозитом ЖКТ варьируется в зависимости от режима химиотерапии и метода лечения. Длительное или глубокое воспаление ротовой полости и воспаление слизистой оболочки ЖКТ приводят к сильным болям и болезненности, избыточным затратам на поддерживающую терапию и госпитализацию, увеличению частоты инфицирования, а также задержке химиотерапии и ослаблению. Исключая режимы очень высокого риска, ТКСК и лучевую терапию, уровень заболевания мукозитом, как правило, находится в диапазоне 5–15 %. Тем не менее применение 5-fluorouracil (5-ФУ) с лейковорином или без него связывается с возникновением орального мукозита у 40 % пациентов. 3–4-я категория орального мукозита приближается к 10–15 % среди получателей 5-ФУ. Аналогичным образом, применение иринотекана часто ассоциируется с тяжелой формой мукозита ЖКТ, которым подвергается до 20 % пациентов, получавших определенные дозы и режимы лучевой терапии. Примерно 75–85 % пациентов после трансплантации костного мозга страдают от мукозита. В некоторых исследованиях сообщается о том, что оральный мукозит является наиболее распространенным и наиболее изнурительным побочным эффектом. Схемы лечения, включающие Мелфалан, особенно связаны с высоким уровнем поражения оральным мукозитом.

Риск возникновения радиационно-индуцированного воспаления слизистой оболочки зависит от области, подвергающейся лучевой терапии, дозировки и фракционирования. Лучевая терапия в области головы и шеи, а также таза или живота связана с увеличением заболеваемости 3 и 4 категории оральным или мукозитом ЖКТ, и, соответственно, количество больных часто превышает 50 %. Среди пациентов, перенесших лучевую терапию головы и шеи, боль и снижение функций ротовой полости могут сохраняться долгое время после завершения терапии. Ускоренное фракционирование увеличивает риск возникновения воспаления слизистой оболочки у 70 % пациентов в большинстве исследований. Особенно глубоким и продолжительным оральный мукозит бывает у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, которые для лечения подвергаются общему облучению.

**Практическое клиническое руководство  
по уходу за пациентами  
с оральным мукозитом**

**Основы ухода**

**Основной уход за полостью рта**

Отсутствие согласованного определения того, какие элементы составляют основу ухода за полостью рта, и большое множество форматов исследования не позволяют принять руководство по основному уходу за полостью рта и профилактике или лечению мукозита. Не хватает информации, чтобы сделать вывод о том, что чистка зубов с использованием «пенной зубной щетки» или тампонов, зубной нити или использование фторпрепаратов местного действия будет предотвращать или лечить мукозит, вызванный терапией рака. Ряд существующих на сегодня способов ухода (успокоительное полоскание, антимикробные полоскания), которые часто включены в основной уход за полостью рта, рассматриваются в других разделах руководства.

Тем не менее, хотя и нет достаточных научных доказательств, чтобы представить методические рекомендации по основному уходу за полостью рта, важно понимать его значимость в сохранении здоровья слизистой, целостности и функций, что в общем является общепринятой позицией. Цель основного ухода за полостью рта – уменьшение воздействия оральной микробной флоры, снижение количества связанных с раковой терапией симптомов боли и кровотечения, а также предотвращение инфекции мягких тканей, которые могут иметь системные осложнения. Кроме того, поддержание гигиены полости рта позволит снизить риск возникновения стоматологических осложнений, в том числе кариеса и гингивита. Ввиду вышесказанного основной уход за полостью рта является важным компонентом ухода за пациентом с раком. Хотя важность эффективной гигиены полости рта была описана во многих статьях, обычно используемые способы и методы основаны на предпочтениях и эпизодическом опыте. Единственное исследование показало, что чистка зубов сократила количество поражений полости рта у больных, получающих химиотерапию. Использование «пенной зубной щетки» не эквивалентно чистке зубов и его нельзя рекомендовать для контроля зубного налета или профилактики кариеса.

**Протоколы ухода за полостью рта  
и обучение пациентов**

*Методические рекомендации:* группа специалистов предполагает использование регламентируемой процедуры ухода за полостью рта, которая включает обучение пациентов при попытке уменьшить тяжесть воспаления слизистой оболочки от химио- или радиотерапии (*уровень доказательности III, категория рекомендации B*).

Регламентированные процедуры ухода за полостью рта используются с целью предотвратить и сдержать развитие мукозита, с акцентом на осуществимости, соблюдении и всестороннем обучении пациентов относительно мукозита и ухода за полостью рта. Данный обзор не оценивал конкретные средства или подходы, используемые в процедурах, а недостаточность доказательств исключает приоритетность рекомендаций к использованию той или иной процедуры. Поскольку уход за полостью рта уже давно является неотъемлемой частью медсестринской практики, как правило, медсестры-работники учреждений здравоохранения обеспечивают уход за полостью рта пациентов с мукозитом. Таким образом, во многих докладах есть материалы, взятые из литературы, написанной медсестрами.

Реализация регламента ухода за полостью рта, как правило, систематический процесс, в котором определенные препараты не в центре внимания. Скорее, важными компонентами реализации процедур являются выполнимость, их соблюдение, эффективность и результаты. Обучение пациентов относится к комплексному обучению, основанному на теории, образовательном подходе, которое готовит персонал, специалистов и пациентов для медицинских процедур, в том числе в вопросах, чего ожидать и как справиться, который также был определен как психообразование, потому что он затрагивает как физические, так и психологические аспекты симптомов (например бедствия, тревоги). Программные отчеты оказали поддержку (хотя и не эмпирических доказательств) значению реализации институциональных процедур или стандартов ухода за полостью рта. Три рандомизированных клинических испытания, несмотря на их недостатки, и три нерандомизированных исследования также показали воздействие. Результаты этих исследований формируют основу вышеизложенного.

С определенной целью снижения влияния мукозита Грэм и др. инициировали унифицированный протокол ухода за полостью рта, программу обучения и документирование снижения воспаления слизистой оболочки. Ларсон и др. использовали программы PRO-Self Mouth Aware в исследовании амбулаторных больных, получающих химиотерапию и продемонстрировали возможности программы поддержания гигиены полости рта. Для улучшения согласованности процедур по уходу за полостью рта Йегер и др. реализовали стандарт ухода за полостью рта в двух стационарных отделениях гематологии/онкологии и продемонстрировали выполнимость, переносимость и соблюдение процедур пациентами с лейкемией и тех, кто перенес трансплантацию.

Было зарегистрировано улучшение орального статуса (то есть уменьшено воспаление слизистой оболочки или увеличен оральный комфорт) в трех рандомизированных клинических исследованиях, и только в результате одного исследования сообщили об отсутствии изменения влияния мукозита по завершении исследования. Несмотря на недостатки, в том числе отказ исследователя провести слепое исследование на одном из испытаний, а также широкий спектр размеров выборки (15–150 участников), коллективные результаты показывают, что применение систематических процедур улучшает результаты лечения пациентов. Четвертое рандомизированное клиническое исследование не показало статистически значимых различий между контрольной группой и теми, кто перенес вмешательство; однако участники, которые изучали процедуры выполнения оральной гигиены регулярно по сравнению с контрольной группой, сообщили, что чувствуют себя более подготовленными к тому, чтобы справиться со своими симптомами.

Три квазиэкспериментальных нерандомизированных исследования процедур ухода за полостью рта также поддержали их использование для уменьшения распространенности и снижения тяжести воспаления слизистой оболочки. Бек сообщает о реализации и тестировании процедур ухода за полостью рта у пациентов с раком и обнаружил, что физическое состояние полости рта улучшилось, и с реализацией процедуры по уходу за полостью рта инфекция уменьшилась. Леви-Полоцк и др. сообщили, что педиатрические пациенты с лейкемией, которые выполняли ежедневные профилактические процедуры (удаление зубного налета, полоскание хлоргексидином, повидон йодом и применение нистатина), испытали значительное снижение остроты мукозита и кандидоза, гигиена полости рта улучшилась. Ченг и соавторы обнаружили, что процедуры по уходу за полостью рта (чистка

зубов, полоскание хлоргексидином (0,2 %) и физиологическим раствором) привели к снижению на 38 % заболеваемости и значительному снижению тяжести и, соответственно, боли в полости рта педиатрических пациентов с раком.

Остальные исследования формально не тестировали протоколы ухода за полостью рта, но были опрошены представители учреждений или специалисты в области здравоохранения в вопросе об уходе за полостью рта. Они показали широко разрозненную практику и небольшую согласованность стандартизированных подходов к уходу за полостью рта.

#### **Симптоматическая терапия (включая боль)**

Облегчение вследствие мукозита и острой пероральной боли является важной составляющей ухода за пациентами. Подходы включают использование системных анальгетиков и других индивидуальных препаратов, паллиативные смеси препаратов (иногда называемые *магией* или *чудо-жидкостью* для полоскания рта), покрывающие вещества и местные анестетики/анальгетики.

#### **Системные анальгетики**

*Методические рекомендации:* группа специалистов рекомендует подконтрольным пациентам обезболивание (АКП) с морфином как выбор лечения боли у пациентов с пероральным мукозитом, перенесших ТКСК (*уровень доказательности I, категория рекомендации A*). Контроль мукозит-индуцированной боли достигается при помощи АКП с внутривенным сульфатом морфина. Доказательства I уровня подтверждают АКП боли у пациентов с оральным мукозитом, перенесших ТКСК, но нет никаких предпосылок к тому, чтобы рекомендовать его использовать у пациентов с иными областями поражения. Хотя другие опиаты могут достичь подобного контроля боли, морфин демонстрирует необходимость в относительно более низких дозах наркотиков и может быть более щадящим. Педиатры также могут эффективно использовать АКП. Были опубликованы первоначальные исследования трансдермального фентанила, но требуются дальнейшие исследования для подтверждения его эффективности.

Несмотря на ограниченность данных, как описано выше, в общем, управление болью, вызванной мукозитом, должно регулироваться преобладающими клиническими рекомендациями, такими как обнародованные Всемирной организацией здравоохранения и Агентством по здравоохранению и качеству исследований для управления острой болью. Эти руководства включают признанные подходы к использованию опиоидов, опиоидов, вспомогательных медикаментов, а также инструментов оценки. В зависимости от индивидуальной генетики популяции пациентов можно рассматривать многочисленные пути управления болью, в том числе оральной, через слизистую (ротовой полости и прямой кишки) и трансдермальные маршруты, а также различные внутривенные подходы (непрерывной инфузии, болюсные и АКП).

#### **Препараты для местного применения и другие подходы**

Различные препараты для местного применения широко используются для лечения воспаления слизистой оболочки и сопровождающей ее боли. Многие препараты местного действия включают вязкий лидокаин, бензокаин, молоко магнезии, каолин, пектин, хлоргексидин и dурphenhydramine. Популярные анальгетики, применение которых можно рассматривать, включают отдельные вещества бензидамина (см. ниже) и морфина.

Многие препараты местного действия вошли в состав микстур. На данный момент нет данных об эффективности или переносимости этих микстур. Некоторые из этих препаратов могут минимально превосходить в эффективности обычный физиологический раствор, хотя доказательства неубедительны. Таким образом, отсутствие убедительных доказательств не позволяет исследовательской группе рекомендовать любую паллиативную смесь для терапевтического применения в лечении орального мукозита. Однако, поскольку существует обеспокоенность в отношении поглощения амидных анестетиков (например, лидокаин) поврежденными слизистыми поверхностями, отдельные препараты и паллиативные смеси требуют дальнейшего изучения, чтобы определить их токсичность и эффективность.

#### **Лучевая терапия: профилактика Использование блоков и трехмерное направленное лечение**

*Методические рекомендации:* чтобы уменьшить количество повреждений слизистой, группа экспертов рекомендует использовать блоки излучения средней линии и пространственной терапии (*уровень доказательности II, категория рекомендации B*). Были изучены эффекты изменения направленной цитотоксической терапии без существенного изменения дозы. Качественные и менее выдающиеся номера публикаций, описывающие эти методы, исключают возможность разработки рекомендаций. Тем не менее было показано, что повреждение слизистой ротовой полости в результате лучевой терапии можно значительно уменьшить при использовании срединной линии блоков излучения и пространственной терапии, что снижает объем слизистой оболочки, подвергающейся облучению.

#### **Бензидамин**

*Методические рекомендации:* группа экспертов рекомендует бензидамин для профилактики радиационно-индуцированного мукозита у пациентов с раком головы и шеи, принявших умеренные дозы лучевой терапии (*уровень доказательности I, категория рекомендации A*). Бензидамина гидрохлорид является уникальным препаратом с противовоспалительным эффектом. Это нестероидный препарат (хотя и не классический нестероидный противовоспалительный препарат), который применяется местно. В дополнение к своим противовоспалительным свойствам бензидамин обладает анальгезирующим свойством, анестезирующими и антимикробными свойствами. Недавние исследования показали, что бензидамин также угнетает выработку и воздействие провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ . Эти свойства способствуют противовоспалительному действию в качестве основного способа воздействия этого препарата. Одноцентровые и многоцентровые рандомизированные контролируемые клинические испытания показали, что бензидамин местного действия снижает частоту и тяжесть язвенных поражений полости рта и уменьшает боль от радиационно-индуцированного орального мукозита. Хотя этот препарат и не используется на данный момент в Соединенных Штатах, ключевая третья стадия испытаний этого препарата активно привлекает внимание пациентов.

Бензидамина гидрохлорид наиболее широко изучен в профилактике и снижении тяжести радиационного мукозита полости рта. Несколько небольших двойных слепых рандомизированных исследований было описано в 1980 году. По результатам двух проведенных ранее исследований предположили, что бензидамин был эффективным при снижении остроты боли, вызванной оральным мукозитом.

В 2001 году были опубликованы результаты большого многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования и они показали, что бензидамин увеличил показатель «безязвенности», сократилась область поражения язвами и эритемы. Для этого исследования использовалась сложная система определения степени влияния мукозита, которая измеряла тяжесть воспаления слизистой оболочки и продолжительность влияния мукозита с помощью анализа ROC-кривой. (Анализ классификаций с применением ROC-кривых называется **ROC-анализом**, англ. *area under ROC curve*, площадь под ROC-кривой). Исследование также показало приостановку необходимости использовать анальгетики у пациентов, которых лечили бензидамином, по сравнению с пациентами, которых лечили плацебо. Выводы исследования были основаны на кумулятивных дозах облучения 50 Грей, эффективность препарата при более высоких дозах или с комбинированной химиотерапией не установлена. В небольшой подгруппе пациентов, которые получали ускоренное облучение, бензидамин был неэффективен.

#### **Хлоргексидин**

*Методические рекомендации:* группа экспертов не может рекомендовать хлоргексидин к применению для предотвращения орального мукозита у больных с (солидными) твердыми опухолями головы и шеи, проходящих лучевую терапию (*уровень доказательности II, категория рекомендации B*). Хлоргексидин является препаратом широкого спектра действия, это антисептик местного применения. Данные трех исследований последовательно показали, что это средство не оказало воздействия в предотвращении развития орального мукозита у больных с (солидными) твердыми опухолями головы и шеи, перенесших лучевую терапию. Свойства хлоргексидина можно использовать для профилактики зубного налета или как противогрибковое средство в рамках рекомендации по уходу за полостью рта.

#### **Химиотерапия стандартной дозы: профилактика**

##### **Криотерапия**

##### **Криотерапия с 5-ФУ болюсной дозой**

*Методические рекомендации:* группа экспертов рекомендует пациентам, получающим 5-ФУ болюсную химиотерапию для предотвращения орального мукозита, пройти 30-минутную оральную криотерапию (*уровень доказательности II, категория рекомендации A*). Было высказано предположение, что размещение пластинок льда во рту за пять минут до 5-ФУ (5-фторурацил) болюсной инъекции и продолжение этой процедуры в общей сложности на 30 минут вызвало бы охлаждение полости рта, которое приводит к сужению сосудов. Предполагается, что сужение сосудов снизит достижение 5-ФУ препаратом слизистой оболочки полости рта и тем самым ослабит вероятность возникновения мукозита вследствие воздействия 5-ФУ.

Одно рандомизированное, но не слепое исследование 95-ти пациентов было проведено среди больных, получавших болюсные инъекции 5-ФУ. Воспаление слизистой оболочки оценивали по результатам анкетирования. Результаты этой оценки показали, что группа, получавшая оральную криотерапию, продемонстрировала снижение остроты мукозита примерно на 50 %. Cascinu и др. в произвольном порядке оценили 84 пациентов, перенесших терапию 5-ФУ, и снова было зафиксировано сокращение сроков течения болезни примерно на 50 % среди тех, кто получил оральную криотерапию.

Последующее рандомизированное клиническое исследование оральной криотерапии в течение 30 или 60-ти минут показало, что увеличение сроков оральной

криотерапии не обеспечивает дополнительных положительных результатов; поэтому была рекомендована 3-минутная криотерапия. Изучение влияния криотерапии глаза (холодные компрессы на глаза) также показали снижение остроты 5-ФУ-индуцированного конъюнктивита ( $P = 0,001$ ).

##### **Криотерапия эдатрексатом**

*Методические рекомендации:* группа специалистов предлагает использовать 20–30-минутную оральную криотерапию для уменьшения воспаления слизистой оболочки у пациентов, которые лечатся эдатрексат-болюсными дозами (*уровень доказательности, IV, категория рекомендации, B*). Последние нерандомизированные исследования показывают, что оральная криотерапия может сократить влияние орального мукозита, связанное с применением эдатрексата. Рациональность его использования в данной ситуации связана с краткосрочностью периода полураспада сыворотки эдатрексата.

Следует отметить, что оральная криотерапия бесполезна в предотвращении орального мукозита у пациентов, получающих 5-ФУ путем непрерывной инфузии, или у пациентов, перенесших терапию такими препаратами, как метотрексат, доксорубин или другими препаратами с длинным периодом полураспада сыворотки. Его использование оправдывают низкая стоимость и минимальная токсичность.

##### **Ацикловир**

*Методические рекомендации:* группа экспертов не рекомендует регулярно использовать ацикловир и его аналоги для предотвращения воспаления слизистой оболочки (*уровень доказательности II, категория рекомендации B*). Ацикловир является эффективным препаратом при снижении инфекции вируса простого герпеса (ВПГ) у пациентов с лейкемией и лимфомой, но оральный мукозит продолжает развиваться у пациентов, регулярно получающих для профилактики ацикловир или его аналоги. Это говорит о том, что ВПГ-инфекции практически или вообще не влияют на возникновение орального мукозита.

#### **Стандартная доза химиотерапии: лечение**

##### **Хлоргексидин**

*Методические рекомендации:* группа экспертов не рекомендует хлоргексидин для лечения устойчивого орального мукозита (*уровень доказательности II, категория рекомендации A*). Исследования не доказали эффективность использования хлоргексидина при лечении устойчивого мукозита. Хорошо подготовленное многоцентровое двойное слепое клиническое исследование, проведенное в 23-х амбулаторных и офисных условиях, оценило эффективность стандартизованного протокола ухода за полостью рта (PRO-Self) в комплексе с «волшебной» жидкостью для полоскания рта, солью и содой для полосканий, а также хлоргексидином для снижения продолжительности боли, связанной с оральным мукозитом в результате стоматоксической химиотерапии. Пациенты первоначально были оценены врачом или медсестрой, чтобы подтвердить наличие воспаления слизистой оболочки полости рта. Затем пациенты прошли стандартные процедуры по уходу за полостью рта, что научило их самостоятельному уходу за полостью рта, и впоследствии они получили 12-дневный запас изучаемой жидкости для полоскания рта. Не было никакого различия во времени, потраченном на достижение эффекта от трех методов лечения для снижения остроты мукозита или боли; однако солевые и содовые полоскания являются наименее дорогостоящим вариантом. Это исследование ясно продемонстрировало отсутствие существенной



разницы в уровнях боли между группами лечения, несмотря на то, что в состав «магической» жидкости для полоскания рта входит лидокаин, а хлоргексидин для полоскания рта содержит спирт, который может вызывать жжение при контакте со слизистой оболочкой полости рта. По результатам других исследований также не удалось найти никакой пользы при лечении устойчивого орального мукозита хлоргексидином.

### **Высокодозная химиотерапия с общим облучением тела или без него плюс ТКСК: профилактика**

#### **Пентоксифиллин**

*Методические рекомендации:* группа специалистов не рекомендует использовать пентоксифиллин для предотвращения воспаления слизистой оболочки у пациентов, перенесших ТКСК (*уровень доказательности II, категория рекомендации V*). По итогам шести клинических испытаний было оценено использование пентоксифиллина для предотвращения мукозита. Пять из шести испытаний не были слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Не была проведена рандомизация в четырех из шести клинических испытаниях. Из шести испытаний четыре имеют значительные недостатки в разработке. Оба остальных хорошо разработанных рандомизированных исследования показали, что пентоксифиллин не смог предотвратить развитие мукозита.

#### **Низкоуровневая лазерная терапия**

*Методические рекомендации:* низкоуровневая лазерная терапия (НИЛИ) требует дорогостоящего оборудования и специальной подготовки. Из-за изменчивости

интероператора трудно проводить клинические испытания, а также сравнивать их результаты; тем не менее результаты накопленных доказательств свидетельствуют в поддержку НИЛИ. Специалисты группы полагают, что в центрах, которые способны поддерживать необходимые технологии и обучение, НИЛИ должны использоваться при попытке снизить заболеваемость оральным мукозитом и связанную с ним боль у пациентов, получающих химиотерапию в высоких дозах или химиолучевую терапию до ТКСК (*уровень доказательности, II, категория рекомендации V*).

За последние несколько лет постепенно накапливались соответствующие лабораторные и клинические данные в поддержку использования НИЛИ в биостимуляции. Сообщалось, что НИЛИ способствует заживлению ран, уменьшает боль и воспаление. Различные эффекты, по-видимому, связаны с отличием лазерных характеристик (длины волны и дозы энергии) и конкретного типа обрабатываемой ткани.

Гелий-неоновое (He-Ne) ( $\lambda = 632,8$  нм) лазерное лечение – наиболее часто изучаемая форма НИЛИ для предотвращения или уменьшения влияния орального мукозита и оральной боли, связанной с терапией рака (в том числе ТКСК). В настоящее время проходит научно-исследовательская работа по использованию диодных лазеров с длинами волн в диапазоне от 650 до 905 нм. Очевидно, что лазерная терапия не оказывает токсическое и травматическое влияние на пациентов. Тем не менее НИЛИ требует наличия специального (часто дорогого) оборудования, а лечение может занять много времени.

*Продолжение в следующем номере.*

---

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ

---

## **ПЛАЗМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ МОГУТ НАЙТИ ПРИМЕНЕНИЕ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЛОСТИ РТА**

Результаты недавнего исследования, опубликованного на сайте журнала «European Physical Journal D», показали, что технология на основе нового источника излучения – плазмы атмосферного давления может использоваться при стоматологических операциях и в лечении рака полости рта.

Плазменная медицина занимается изучением взаимодействия плазменных струй атмосферного давления с биологическими тканями с целью разработки новых методов лечения заболеваний.

Исследователи из университета Нотр-Дам изучили различные типы повреждений ДНК, вызванные воздействием плазмы атмосферного давления. Ученые отмечают, что результаты данного исследования могут привести к разработке альтернативных методов лечения рака и помогут найти практическое применение в стоматологической практике, лечении кожных заболеваний и хронических ран, а также в ряде косметических процедур, таких как отбеливание зубов.

Поскольку излучение не проникает в ткани человеческого организма глубже чем на несколько микрометров, его можно использовать только для лечения поверхностных форм рака, таких как рак полости рта и рак кожи. В данное время исследователи изучают альтернативные методы доставки плазмы, позволяющие использовать данный метод в лечении других видов рака.

В рамках данного исследования, сфокусированного исключительно на ДНК, исследователи наблюдали значительное повреждение ДНК в раковых клетках, облученных плазмой атмосферного давления.

«Клетка представляет собой довольно сложную систему, – объясняет ведущий автор исследования Сильви Пта-синьска, доцент кафедры физики университета Нотр-Дам. – Нам предстояло изучить воздействие на изолированную молекулу ДНК. Мы изолировали ДНК, чтобы понять механизм, посредством которого плазма вызывает повреждения. Мы смогли наблюдать различные типы повреждений ДНК, включая одноцепочечные и двухцепочечные разрывы. Если нам удастся увеличить повреждения ДНК, мы сможем более эффективно бороться с опухолями.»

Исследователи отмечают, что излучение не повреждает ДНК в здоровых клетках в отличие от раковых, что позволяет говорить о возможности использования нового метода для целенаправленного воздействия на раковые опухоли.



## НАДЕЖНО. БЫСТРО. НАНО.

Универсальный самопротравливающий адгезив для композитов и компомеров усиленный нано-наполнителем

- Одинаковые свойства сцепления, как и у Total-Etch-препаратов
- Длительное, надежное краевое прилегание
- Универсальное применение со всеми светоотверждаемыми пломбирочными материалами
- Удобные и гигиеничные “уни-дозы” и аппликатор



Официальные дистрибьюторы в Украине:

Дентал депо Запорожье · Медсервис · Меридиан · Оксамат-Дент · Оксия · Стамил · Укрмед · Усмішка

## Futurabond NR *SingleDose*



# ТАНТУМ ВЕРДЕ®

БЕНЗИДАМИН

**Лекарственное средство для устранения боли  
и воспаления в полости рта!<sup>1</sup>**



P/C № UA/3920/01/01

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ<sup>1</sup>**

**МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЙ<sup>2</sup>**

- ✓ Пародонтит<sup>5</sup>
- ✓ Гингивит<sup>1</sup>
- ✓ Консервативное и оперативное лечение зубов<sup>1</sup>

**АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ<sup>3,4</sup>**

**ANGELINI FARMA**  
**Dileo**

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404,  
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

Краткая характеристика лекарственного средства, Tantum Verde®.

Состав: 100 мл раствора для ротовой полости содержит 0,15 г бензидамина гидрохлорида. Tantum Verde® является местнораздражающим, противовоспалительным препаратом (НЗВП) с обезболивающим и охлаждающим свойствами. При местном применении Tantum Verde® действует как противовоспалительное средство. Применяется для симптоматического лечения различных воспалительных заболеваний полости рта, обусловленных флорой полости рта, слизистой оболочки полости рта, языка или слизистой оболочки глотки. Как правило, Tantum Verde® хорошо переносится. Сообщений о побочных эффектах при применении препарата в рекомендуемых дозах не было. Упомянутые побочные эффекты являются редкими и обусловлены отсутствием в составе препарата. Полный перечень возможных побочных эффектов указан в инструкции для медицинского применения препарата.

1. Инструкция для медицинского назначения препарата Tantum Verde®, рознич. для продажи в Украине. P/C № UA/3920/01/01, зарегистрировано Национальным Министерством здравоохранения Украины № 1013 від 22.11.10. 2. Solaiz S, Goren P, Pini T. The analgesic activity of benzidamine. Curr Ther Res. 1978;23:734-45. 3. Escrivano-Paloni et al. Acción antiséptica de la benzidamina HCl. PCCE. 2003. Vol. 8, No. 287-290. 4. Prats J. Study of Benzidamine in Oral Activity against Bacterial Flora in terms of clinical interest. Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain (2001). 5. Cunniff, et al. The use of Tantum Verde in periodontal inflammation. J Dent Cosmetol 1983;7:93-70.

Информация о лекарственном средстве  
для специалистов здравоохранения для использования  
в профессиональной деятельности