

# ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТАНТУМ ВЕРДЕ® В ЛОР-ПРАКТИКЕ

В.В. Толчинский, к. мед. н.; М.И. Ситухо

/ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк/

Воспалительные заболевания глотки широко распространены среди населения и составляют около 30% всей патологии верхних дыхательных путей. Они регистрируются во всех возрастных группах и обуславливают значительное количество дней нетрудоспособности. Болезненные изменения в глотке могут быть проявлениями как самостоятельного патологического процесса, так и симптомом какого-либо заболевания. Глотка является одним из начальных отделов респираторного тракта и выполняет жизненно важные функции. Она обеспечивает проведение воздуха в легкие и обратно; воздушная струя, проходя через глотку и контактируя с ее слизистой оболочкой, увлажняется, согревается и очищается от взвешенных частиц. Отсутствие патологических изменений в глотке гарантирует разделение движения воздуха и пищевого комка и обеспечивает защитную функцию благодаря рефлекторному сокращению мышц, возникновению кашля и рвоты при раздражении рецепторов слизистой оболочки инородными телами, химическими или термическими факторами. Полость глотки служит резонатором для голоса. В области мягкого нёба и корня языка имеются рецепторы, участвующие в формировании вкусовой чувствительности.

Не вызывает сомнений огромная роль лимфоидного кольца глотки, входящего в состав единой иммунной системы организма и являющегося ее форпостом. Лимфоидная фарингеальная ткань играет важную роль в формировании как регионарных, так и общих защитных реакций организма. В настоящее время накоплен большой исследовательский материал о рецепторной функции миндалин и их нервно-рефлекторных связях с внутренними органами, в частности с сердцем (тонзиллокардиальный рефлекс), центральной нервной системой – ретикулярной формацией среднего мозга и гипоталамусом, управляющими вегетативными функциями. Слизистая оболочка глотки, особенно ее задней и боковых стенок, обладает богатой чувствительной иннервацией. Благодаря этому патологические процессы в фарингеальных структурах

сопровождаются довольно мучительными для больного симптомами – болью, ощущениями сухости, инородного тела, дискомфортом, першением.

Большое клиническое значение имеет и такая анатомическая особенность глотки, как наличие в непосредственной близости странств, заполненных рыхлой соединительной тканью. При различных повреждениях и воспалительных заболеваниях глотки возможно их инфицирование, а в дальнейшем – развитие таких грозных осложнений, как гнойный медиастинит, сепсис и угрожающие жизни массивные кровотечения вследствие аррозии крупных сосудов шеи.

Учитывая вышеизложенные аспекты, необходимость проведения адекватного лечения патологии глотки с целью улучшения качества жизни, сокращения числа дней нетрудоспособности и предотвращения возможных осложнений не вызывает сомнений. Воспалительные процессы в глотке могут быть вызваны различными микроорганизмами. Предрасполагающим моментом к развитию заболевания практически всегда является снижение иммунитета, в том числе местного, вызванное действием неблагоприятных физических и химических факторов на слизистую оболочку глотки. Однако использование системных препаратов, в первую очередь антибиотиков, при целом ряде воспалительных заболеваний глотки нецелесообразно, а порой и просто вредно. Это объясняется тем, что кроме бактериальных агентов большую роль в фарингеальной патологии играют такие этиологические факторы, как вирусы, грибы и другие группы микроорганизмов. Общеизвестным является тот факт, что неоправданно широкое применение системных антибиотиков приводит к росту штаммов возбудителей, резистентных к основной массе используемых антибактериальных препаратов. Необходимо также учитывать риск возможного развития побочных эффектов и иммунодефицита на фоне терапии системными антибиотиками.

В связи с этим местное лечение патологических изменений в глотке является крайне актуальным. В настоящее время в арсенале

врача имеется значительное количество лекарственных средств, воздействующих на слизистую оболочку глотки путем орошения, полоскания, смазывания, ингаляций или рассасывания.

Чаще всего это безрецептурные средства, что обусловлено относительной безопасностью их ингредиентов. В состав этих лекарственных форм входят активные антисептические вещества (наиболее часто – производные фенола) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и местными антибиотиками. Однако, несмотря на такое разнообразие, появление молекулы, сочетающей в себе противовоспалительные, антибактериальные и местноанестезирующие свойства, всегда вызывает интерес со стороны врачей как возможность эффективного лечения и минимизации побочных действий.

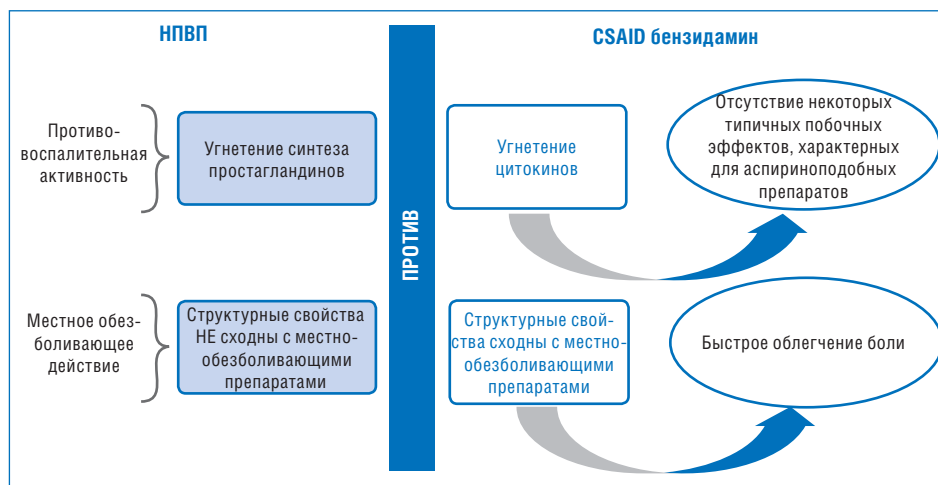
В этой связи определенным интересом представляет препарат Тантум Верде® (бензидамина гидрохлорид 1,5 мг/мл), обладающий противовоспалительным, обезболивающим и антимикробным действием.

Тантум Верде® (бензидамина гидрохлорид) – производное индолола, но в отличие от остальных НПВП – без карбоксильной группы, что придает ему ряд особенностей:

- является слабым основанием, тогда как большинство НПВП – слабые кислоты;
- обладает высокой липофильностью, по градиенту pH хорошо проникает в очаг воспаления, где pH ниже, и накапливается в терапевтических концентрациях.

Проведенные в последнее время фармакодинамические исследования показали, что бензидамин подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), в меньшей степени – интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [1]. Основной особенностью является то, что бензидамин – слабый ингибитор синтеза простагландинов, но в то же время – мощный ингибитор провоспалительных цитокинов.

По этой причине он может быть классифицирован как цитокин-подавляющий противовоспалительный препарат (CSAID) [2] (рис. 1).



**Рис. 1.** Свойства и преимущества CSAID бензидамина по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами

Снижение синтеза простагландинов происходит за счет снижения продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  преимущественно в фибробластах десен [3].

При местном применении бензидамин проявляет свойства местного анестетика [4].

В ходе клинических испытаний, проведенных среди 87 здоровых добровольцев, было установлено, что при местном применении на слизистой оболочке в течение 60 секунд бензидамин оказывает выраженный анестезирующий эффект, который превосходил группу контроля (цетилпиридиния гидрохлорид 0,025%) и группу плацебо (раствор для полоскания рта), проявляя также длительный эффект (более 90 минут). На этом основании был сделан вывод, что бензидамин чрезвычайно эффективен при лечении болевых симптомов

полости рта и горла из-за быстрого снижения боли (рис. 2) [5].

Местно-анестезирующая активность связана со структурными особенностями молекулы бензидамина, подобной местным анестетикам [6].

Бактерицидную активность бензидамина (концентрация препарата колебалась от 10 до 1280 мкг/мл) определяли по отношению к 110 штаммам бактерий. Для всех изученных бактерий минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составляет от 320 до 1280 мкг/мл, что ниже, чем концентрация бензидамина в препарате Тантум Верде® (1500 мкг/мл) [7].

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 6,25–50 мкг/мл, а при более высоких концентрациях (0,2 мг/мл) – оказывает фунгицидный эффект из-за его прямого повреждения цитоплазматической мембраны. Концентрация бензидамина

в препарате Тантум Верде® (0,15% раствор для полости рта и спрей) – 1500 мкг/мл, что в 30 раз выше, чем МИК для наименее чувствительных штаммов *Candida* (рис. 3) [8].

Таким образом, Тантум Верде® (бензидамин) является цитокин-подавляющим противовоспалительным препаратом с местным обезболивающим и антибактериальным действием.

**Терапевтическое обоснование применения Тантум Верде® в клинической практике**

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

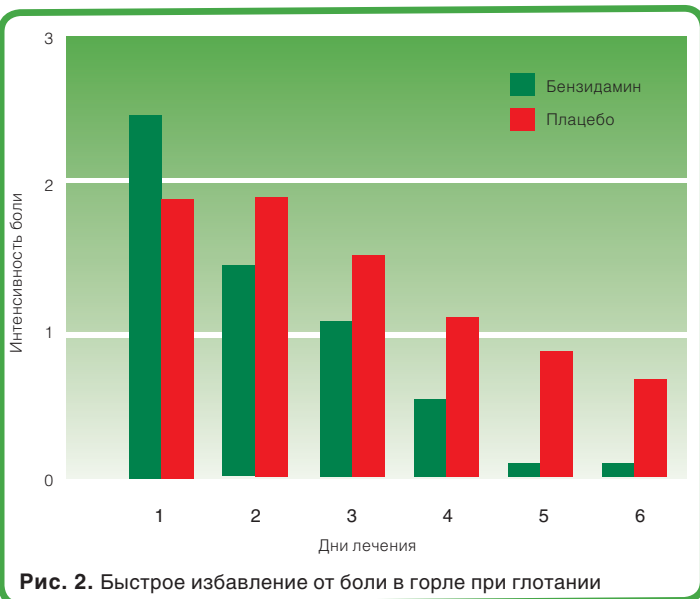
Имеется большое количество доступных клинических данных относительно эффективности и безопасности бензидамина.

Эффективность бензидамина в форме 0,15% раствора для местного применения с целью облегчения боли в горле и дисфагии была показана в различных исследованиях. По сравнению с плацебо бензидамин показывает более значительное уменьшение боли с более быстрым снижением ее интенсивности уже на 2-й день терапии [9].

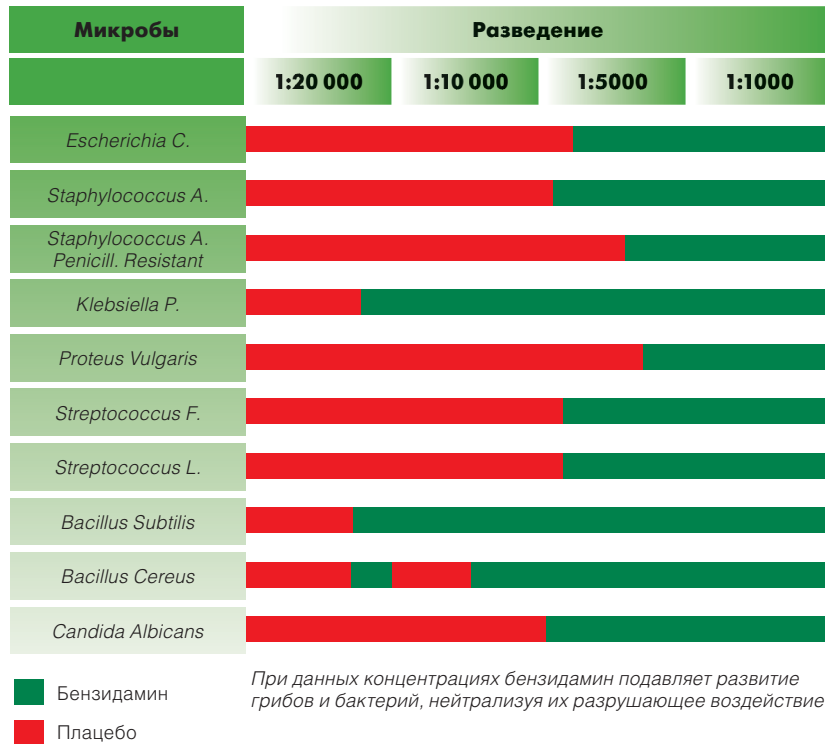
В другом проведенном исследовании у пациентов с острым фарингитом и тонзиллитом при использовании Тантум Верде®, раствора для ротовой полости (15 мл каждые 1,5–3 часа в течение 7 дней), отмечено более значительное уменьшение боли и жжения, начиная со 2-го дня терапии, по сравнению с плацебо. Дисфагия и ощущение гипоакузии также значительно уменьшились в группе, получавшей бензидамин. Кроме того, уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки глотки, а также гипертрофии лимфатических узлов наблюдали с 1-го дня лечения при применении бензидамина [10].

Schachtel и соавторы подтвердили эти данные еще в двух последних плацебо-контролируемых клинических испытаниях с участием 283 взрослых пациентов с острой болью в горле. Пациенты получали бензидамин в форме 0,15% раствора для полости рта (15 мл каждые 2–4 часа до 6 раз в сутки в течение 7 дней) или плацебо [11].

Применение препарата Тантум Верде® быстро уменьшило боль в горле и боль при глотании. Аналогичные результаты были получены во втором исследовании [11].



**Рис. 2.** Быстрое избавление от боли в горле при глотании



**Рис. 3.** Активен в отношении *Candida Albicans*

Эффективность Тантум Верде® спрея для ротовой полости при лечении острого или хронического тонзиллита без одновременного проведения антибактериальной терапии сравнивалась с эффективностью комбинации, содержащей антисептик гексамидин плюс и анестетик тетракаин.

Лечение показало сопоставимую эффективность, хорошую переносимость и вкусовые качества, однако более быстрый и выраженный эффект терапии был получен в группе, получавшей спрей бензидамина [12].

### Использование Тантум Верде® при фарингитах после интубации трахеи

Боль в горле и/или дисфагия часто наблюдаются у пациентов с назогастральным зондом после интубации трахеи во время общей анестезии.

От 24 до 90% пациентов, которым проводилась общая анестезия и интубация трахеи, отмечают послеоперационную боль в горле. Тантум Верде® (раствор для полости рта и спрей) эффективен для снижения частоты и тяжести послеоперационной боли при применении как до операции, так и после оперативного вмешательства [13, 14].

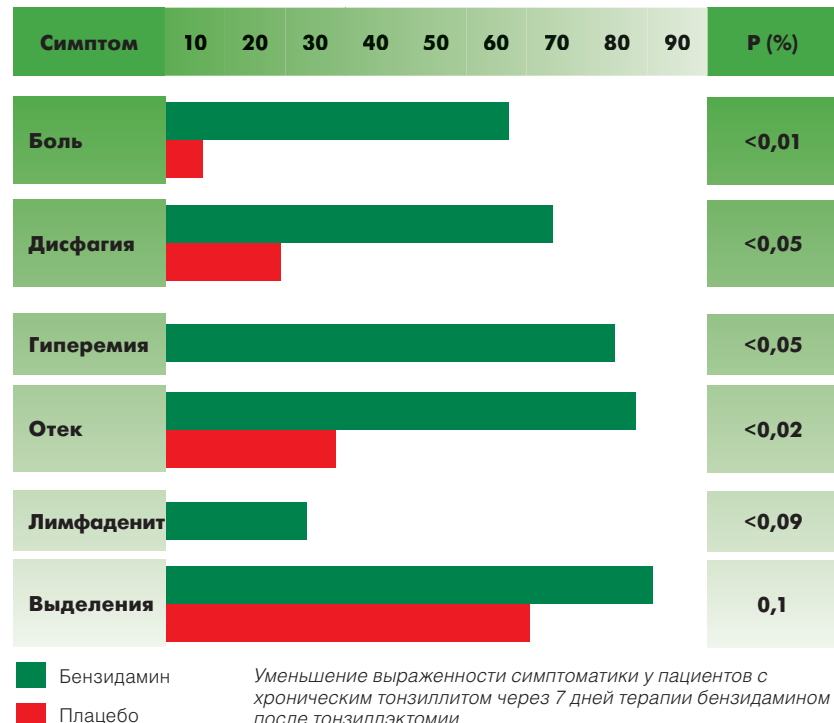
Эти результаты были недавно подтверждены в сравнительном клиническом исследовании. В этом исследовании полоскание

горла раствором бензидамина (0,15% раствор для полости рта, 15 мл раствора в 30 мл дистиллированной воды) приводило к уменьшению послеоперационной боли в горле длительностью до 24 часов, в то время как полоскание раствором ацетилсалициловой кислоты (350 мг в таблетке, растворенной в 30 мл дистиллированной воды) – только до 2 часов [15].

### Фарингит после тонзиллэктомии

Удаление миндалин часто приводит к развитию дисфагии, боли в горле и ухе в раннем послеоперационном периоде [16]. Многие исследования, проведенные среди взрослых пациентов после тонзиллэктомии, показали терапевтическую эффективность бензидамина, особенно при применении его в форме 0,15% раствора для полоскания рта (5 раз в сутки в течение 7 дней) [17] или 0,15% спрея (2 дозы от 3 до 8 раз в сутки в течение 3 дней) [18].

Обезболивающее действие бензидамина проявлялось в устранении боли в горле и затруднения глотания, в то время как противовоспалительное действие заключалось в эффективном уменьшении объективных симптомов – уменьшение гиперемии, отечности слизистой оболочки глотки (рис. 4) [19].



**Рис. 4.** Блокирует синтез цитокинов TNF-α, IL-1β

### Пострадиационные мукозиты

У пациентов, получающих лучевую терапию в области головы и шеи, часто развивается воспаление слизистой оболочки ротоглотки, которое вызывает боль и затруднение при приеме пищи [20].

Более чем у половины пациентов с мукозитами состояние может быть настолько серьезным, что требуется парентеральное обезболивание, прерывание лучевой терапии и/или госпитализация с необходимостью проведения парентерального питания [21].

Патогенез язвенного воспаления слизистой оболочки включает в себя последовательное взаимодействие клеток, цитокинов и микрофлоры полости рта. Первоначальная реакция тканей на радиацию проявляется освобождением ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$  [22].

Бензидамин угнетает выработку таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  [23–25]; таким образом, он высокоэффективен при лечении данной патологии.

В 1998 году бензидамин был добавлен в Список лекарств FDA для профилактического лечения мукозита в результате лучевой терапии рака головы и шеи.

Два исследования показали, что бензидамин был эффективным в снижении интенсивности боли, связанной с мукозитом [26, 27]. Также в результате этих исследований доказано, что бензидамин снижает частоту и тяжесть язвенных поражений ротовой полости и уменьшает боль при радиационно-индуцированных мукозитах.

Результаты крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования, опубликованного в 2001 году, показали, что лечение 0,15% раствором бензидамина (раствор для полоскания рта Тантум Верде®) способствовало улучшению заживления язв на слизистой оболочке полости рта, уменьшению их количества. Эти результаты наблюдались у 172 пациентов (84 – бензидамин, 88 – плацебо), которым слизистую оболочку рта обрабатывали в течение 2 минут 4–8 раз в сутки до и во время лучевой терапии и в течение 2 недель – после окончания лучевой терапии. Исследование также показало снижение потребности в анальгетиках у пациентов, которые получали лечение бензидамином по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [25].

Как сообщалось в недавнем обзоре публикаций по этиопатогенезу и профилак-

ти мукозитов, которые обычно возникают при лучевой терапии, химиотерапии и радиохимиотерапии, бензидамин имеет многочисленные научные доказательства эффективности относительно профилактики мукозитов [28].

В 2004 году Американским онкологическим обществом бензидамин был рекомендован для профилактики радиационно-индуцированного мукозита у пациентов с раковым процессом в области головы и шеи в результате проведения радиотерапии [29]. Данные рекомендации по использованию бензидамина для профилактики радиационных мукозитов были подтверждены в обновленном протоколе по клинической практике, опубликованном 1 марта 2007 года [30].

### Афтозные язвы

Рецидивирующие афтозные язвы встречаются у 1/5 от общего количества населения мира. Афтозные язвы и афтозный стоматит являются одними из наиболее распространенных поражений ротовой полости, которые встречаются в стоматологической практике [31].

Данная патология сопровождается выраженной болезненностью для пациента и делает невозможным прием пищи. Однако этиология афтозного поражения полости рта остается неясной, при этом, в основном, проводится симптоматическое лечение [32].

Исследования оценки эффективности бензидамина в форме 0,15% раствора для полости рта при лечении афтозных язв предполагают, что препарат Тантум Верде® оказывает эффект устранения боли, связанной с этим заболеванием. В плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у пациентов с афтозными язвами, 61% пациентов, получавших бензидамин, отмечали уменьшение боли как минимум на 50%, по сравнению с 22% пациентами, получавшими плацебо [33, 34].

Бензидамин (раствор для полости рта, спрей для ротовой полости) является лекарственным средством для местного применения с очень незначительной системной абсорбцией, следовательно, серьезных системных побочных эффектов при его приеме не ожидается. Бензидамин имеет хороший профиль безопасности, что подтверждается в клинических испытаниях, а также информацией по постмаркетинговому фармаконадзору.

Открытое исследование с участием 7618 пациентов с заболеваниями орофарингеальной

зоны было выполнено с целью контроля частоты побочных эффектов в результате применения бензидамина [35]. Отмечена хорошая переносимость бензидамина при местном применении.

В процессе исследования никаких серьезных побочных эффектов не отмечалось, в то время как 340 из 7618 пациентов (4,5%) сообщали о незначительных побочных эффектах.

Таким образом, Тантум Верде®, являясь НПВП из группы индололов, при местном применении в ЛОР-практике и стоматологии, с одной стороны, уменьшает воспалительный процесс, отечность пораженных тканей, с другой – способствует купированию болевого синдрома. Высокий противовоспалительный, анальгезирующий и антибактериальный эффект получен при лечении воспалительных заболеваний ротовой полости и горла: фарингита, гингивита, глоссита, стоматита, ларингита, тонзиллита, афтозных язв – как у детей, так и у взрослых пациентов [36, 37].

Тантум Верде® представлен несколькими лекарственными формами: раствор для ротовой полости, спрей для полости рта.

Тантум Верде® в виде спрея: 1 доза (одно распыление) – 0,17 мл, что соответствует 0,255 мкг бензидамина гидрохлорида. Дозирование: детям от 4 до 6 лет – 1 распыление на каждые 4 кг массы тела, максимальная доза эквивалентна 4 распылениям 2–6 раз в сутки; детям от 6 до 12 лет – 4 распыления 2–6 раз в сутки; взрослым – 4–8 распылений 2–6 раз в сутки.

Тантум Верде® в форме раствора для местного применения: взрослым и детям старше 12 лет, используя мерный стаканчик, отмерить из флакона 15 мл раствора Тантум Верде® и неразведенным или разведенным (15 мл раствора развести в 15 мл воды) препаратом полоскать ротовую полость. Полоскание следует проводить 2–3 раза в сутки.

Тантум Верде® в форме раствора для местного применения и спрея для полости рта является эффективным и безопасным средством для лечения больных с тонзиллитом, фарингитом, ларингитом, после оперативных вмешательств и травм, у пациентов с гингивитом, глосситом, стоматитом, афтозным поражением слизистой оболочки полости рта, пародонтозом, пародонтитом.

*Список литературы находится в редакции*