

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

А. Киселев¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Дронов², кандидат медицинских наук

¹Новосибирский государственный медицинский университет

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: dronow@yandex.ru

Боль в горле – очень частая причина обращения к врачу, в подавляющем большинстве случаев обусловленная тонзиллофарингитом. Большую роль в лечении тонзиллофарингита играет симптоматическая терапия, направленная прежде всего на уменьшение боли в горле. Нестероидный противовоспалительный препарат флурбипрофен в форме для местного применения обладает высокой эффективностью и безопасностью, установленными в доказательных клинических исследованиях.

Ключевые слова: боль в горле, тонзиллофарингит, нестероидные противовоспалительные препараты, флурбипрофен.

Боль в горле занимает 2-е место (после кашля) среди причин обращения к врачу – она беспокоит примерно 5% пациентов. Боль в горле может иметь разное происхождение, но в подавляющем большинстве случаев обусловлена тонзиллофарингитом – воспалением инфекционной природы небных миндалин и глотки [1–5].

При остром тонзиллофарингите применяют этиотропные, патогенетические и симптоматические средства [5]. Ключевое значение имеет антибактериальная терапия (АБТ), но в большинстве случаев ее использование не оправдано. Назначить системный антибактериальный препарат необходимо в случае выявления β -гемолитического стрептококка группы А (БГСА) – *Streptococcus pyogenes*, наиболее часто вызывающего тонзиллофарингит. Это обусловлено опасностью развития тяжелых осложнений – ранних гнойных (перитонзиллярный и заглоточный абсцесс, средний отит и др.) или поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др.). Однако этиологической причиной острого тонзиллофарингита БГСА становится только в 15–36% случаев у детей и в 5–17% – у взрослых. Чаще всего острый тонзиллофарингит является синдромом острой респираторной вирусной инфекции и, следовательно, в большинстве случаев в назначении АБТ нет необходимости [1–5].

Однако фармакоэпидемиологические исследования – как российские, так и зарубежные – показывают, что большей части пациентов (в России – до 95%), обратившихся к врачу с болью в горле, назначают системные антибиотики [1, 6, 7]. К тому же в нашей стране боль в горле – один из наиболее частых поводов для самолечения антибиотиками [8].

На основании жалоб и клинического осмотра установить этиологию острого тонзиллофарингита практически невоз-

можно [4]. Для рационального назначения АБТ необходимо исследование, направленное на выявление БГСА — бактериологический анализ, который позволяет не только выделять бактериальные возбудители, но и определять их чувствительность к антибиотикам. Однако провести такой анализ довольно сложно: следует доставить материал в специализированную лабораторию в течение 2 ч с соблюдением определенных правил, так как при нарушении сроков и условий транспортировки диагностическая ценность исследования может быть значительно снижена. Следует также учесть, что окончательный результат бактериологического анализа можно получить не ранее чем через 2 сут [9, 10].

В настоящее время в мире широко распространена экспресс-диагностика БГСА, дающая возможность провести анализ всего за несколько минут, непосредственно при осмотре пациента. Экспресс-тесты помогают врачу быстро подтвердить стрептококковую этиологию острого тонзиллофарингита и своевременно назначить этиотропную АБТ или избежать ее необоснованного использования. В ряде зарубежных стран внедрение экспресс-методов диагностики у пациентов с болью в горле привело к значимому снижению частоты неоправданного назначения АБТ [7, 11, 12]. В последние годы возможность проведения экспресс-диагностики появилась и в России. В российском исследовании применение экспресс-теста Стрептатест при остром тонзиллофарингите у детей позволило уменьшить частоту назначения АБТ на 57% [13].

При тонзиллофарингитах вирусной природы возможности этиотропной терапии существенно ограничены, поскольку эффективные системные противовирусные препараты обладают активностью только в отношении отдельных возбудителей. Определенное значение может иметь применение местных антисептиков, обладающих противовирусной активностью [5]. Однако пока доказательных клинических исследований, демонстрирующих эффективность антисептических препаратов при вирусных тонзиллофарингитах, в научной литературе не представлено.

В то же время при остром тонзиллофарингите важное значение имеет симптоматическая терапия. Ее назначение оправдано во всех случаях заболевания независимо от этиологии. Симптоматическая терапия направлена в первую очередь на уменьшение локальных проявлений заболевания — боли в горле, першения, затруднения глотания и др. Для купирования этих симптомов применяются в основном местные средства с анальгезирующим эффектом. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество таких препаратов, однако не все они имеют достаточную доказательную базу эффективности и безопасности, в связи с чем их широкое применение не может быть рекомендовано. К лекарственным средствам с доказанной эффективностью при местном применении у пациентов с тонзиллофарингитом относится флурбипрофен.

Флурбипрофен (в русскоязычных источниках встречается также под названием фторбипрофен) — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), производное пропионовой кислоты, обладающий выраженными противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим, а также антитромботическим свойствами. Механизм действия флурбипрофена, как и других НПВП, обусловлен ингибированием фермента циклооксигеназы, который является катализатором превращения арахидоновой кислоты в простагландины — важнейшие медиаторы воспаления [14, 15].

Флурбипрофен используется в клинической практике с начала 70-х годов прошлого столетия [16]. За прошедшее время были досконально исследованы физико-химические свойства препарата, его фармакокинетика и фармакодинамика [15]. Клинические свойства флурбипрофена также хорошо изучены — в научной литературе представлены результаты более 400 испытаний препарата [17].

В Кохрановском систематическом обзоре, посвященном применению НПВП при респираторных инфекциях, показано, что лекарственные средства данной группы, хотя и не влияют на течение заболевания, однако оказывают эффективное обезболивающее действие. Вместе с тем авторы обеспокоены возможными нежелательными эффектами, характерными для НПВП. В целом ключевой вывод данного обзора: необходимо оценивать баланс пользы и риска при решении вопроса о назначении НПВП при респираторных инфекциях [18]. При использовании НПВП нередко развиваются нежелательные реакции — нарушения деятельности: желудочно-кишечного тракта (боль в животе, функциональные расстройства, в более тяжелых случаях — эрозивно-язвенные поражения, токсический гепатит и др.); нервной системы и органов чувств (головная боль, головокружение, сонливость, расстройства зрения, снижение слуха и др.); почек (задержка жидкости, интерстициальный нефрит и др.); системы кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения и др.); аллергические реакции (кожная сыпь, отек Квинке, бронхоспазм и др.) [14].

В связи с этим большой интерес при респираторных инфекциях и боли в горле представляют НПВП для местного применения. Так, стандартная доза флурбипрофена для системной терапии у взрослых и подростков — 100–300 мг/сут [14]; в то же время максимальная суточная доза препарата для лечения боли в горле — 43,75 мг, что примерно в 7 раз ниже допустимой суточной дозы флурбипрофена. Поскольку большая часть нежелательных реакций при использовании НПВП — дозозависимые, применение препаратов в низкой дозе существенно снижает их риск [14]. Возможность столь значимого снижения дозы связана с тем, что при использовании таблеток для рассасывания создается высокая локальная концентрация препарата в глотке [19].

Большое значение имеет исследование, в котором у пациентов с тонзиллофарингитом оценивали анальгезирующий эффект таблеток для рассасывания, содержащих флурбипрофен в разных дозах — 2,5; 5 и 12,5 мг (2-я фаза дорегистрационных клинических исследований). Наибольшую эффективность демонстрировали таблетки, содержащие 12,5 мг препарата ($p < 0,05$). Эффект таблеток, содержащих 5 мг флурбипрофена, достоверно отличался от такового у плацебо ($p < 0,05$). В то же время эффект таблеток, содержащих 2,5 мг препарата, не отличался от такового у плацебо. Авторы исследования отметили, что все дозы препарата хорошо переносятся. Таким образом, было показано, что минимальная эффективная доза флурбипрофена для местного применения у пациентов с тонзиллофарингитом — 5 мг [20].

В научной литературе представлен ряд доказательных клинических исследований, посвященных местному действию флурбипрофена для купирования боли в горле и других симптомов тонзиллофарингита [19, 21–26]. Результаты части этих исследований приведены в таблице. В указанных исследованиях для оценки эффективности лечения применяли субъективные шкалы, по которым пациенты оценивали болевой синдром, а в отдельных исследованиях — также

дисфагию и отек. В большинстве исследований использовалась 11-балльная шкала, по которой пациент должен был количественно оценить интенсивность боли в горле: 0 баллов – отсутствие боли; 10 баллов – максимальная боль. Часто использовалась также 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала в виде линейки, на которой пациент должен был отметить интенсивность боли, дисфагии, отека: 0 мм – отсутствие симптома, 100 мм – максимальная его выраженность. Во всех исследованиях показано, что при местном применении флурбипрофен очень быстро начинает давать болеутоляющий эффект – уже через 5–15 мин, продолжительность сохранения клинического эффекта после однократного применения – 3–6 ч. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследований не отмечено; как правило, их частота при использовании флурбипрофена не имела достоверных отличий от таковых в случаях применения плацебо. Особый интерес представляет российское исследование, которое показало, что местное применение флурбипрофена

не уступает по эффективности системному использованию парацетамола, а по скорости наступления эффекта превосходит его [23].

Недавний анализ 2 доказательных клинических исследований показал, что флурбипрофен одинаково эффективен при стрептококковом и нестрептококковом тонзиллофарингите [27].

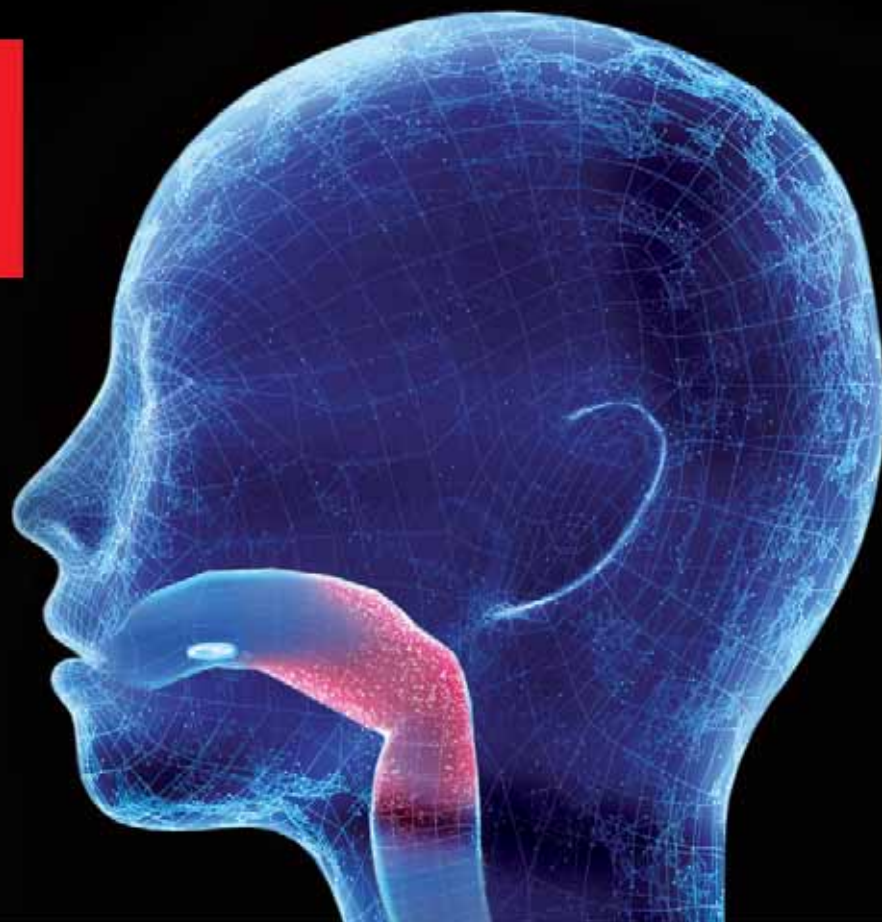
Таким образом, анализ научной литературы позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности применения местных форм флурбипрофена в дозе 8,75 мг для симптоматической терапии у пациентов взрослого и подросткового возраста с тонзиллофарингитом разной этиологии. Учитывая наличие у препарата выраженного противовоспалительного эффекта, его можно рассматривать также как средство патогенетической терапии.

В настоящее время на российском рынке представлен препарат Стрепсилс Интенсив® (до 01.06.10 – Стрепфен) в форме медово-лимонных таблеток для рассасывания, содер-

Клинические исследования, в которых оценивали эффективность местного применения флурбипрофена для купирования боли в горле

Автор, страна, год публикации	Характеристика исследования	Группы пациентов	Основные результаты
Watson N. и соавт., Великобритания (Шотландия), 2000 [21]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое. Включали взрослых и подростков с жалобами на боль в горле и признаками тонзиллофарингита (n=301); эффективность оценивали по субъективным шкалам	1-я (n=129); получали таблетки для рассасывания, содержащие 8,75 мг флурбипрофена; 2-я (n=43); получали таблетки для рассасывания, содержащие 12,5 мг флурбипрофена; 3-я (n=129); получали плацебо (таблетки для рассасывания без активного вещества)	Таблетки, содержащие 8,75 мг флурбипрофена, значительно снижали боль в горле через 15 мин после применения (p<0,05), эффект сохранялся не менее 2 ч (p<0,05); таблетки, содержащие 12,5 мг флурбипрофена, давали аналогичный эффект; таблетки для рассасывания, содержащие флурбипрофен, хорошо переносятся
Benrimoj S. и соавт., Австралия, 2001 [22]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое. Включали взрослых (n=320) с жалобами на боль в горле и признаками тонзиллофарингита; эффективность оценивали по субъективным шкалам	1-я (n=128); получали таблетки для рассасывания, содержащие 8,75 мг флурбипрофена; 2-я (n=64); получали таблетки для рассасывания, содержащие 12,5 мг флурбипрофена; 3-я (n=128); получали плацебо (таблетки для рассасывания без активного вещества)	Таблетки, содержащие 8,75 мг флурбипрофена, значительно снижали боль в горле в период от 15 мин до 2 ч и отек миндалин в течение 6 ч после применения (p<0,05); эффект таблеток, содержащих 12,5 мг флурбипрофена, существенно не отличался от эффекта таблеток, содержащих 8,75 мг флурбипрофена; частота нежелательных эффектов в группах не имела различий (p=0,776)
Сединкин А.А. и соавт., Россия, 2004 [23]	Рандомизированное открытое. Включали взрослых (n=60) с жалобами на боль в горле на фоне фарингита (острого или обострения хронического); эффективность оценивали по субъективной шкале	1-я (n=30); получали таблетки для рассасывания, содержащие 8,75 мг флурбипрофена, до 5 раз в день; 2-я (n=30); получали 500–1000 мг парацетамола 3–4 раза в день	При использовании флурбипрофена боль исчезала через 5–15 мин, при использовании парацетамола – через 30–45 мин; у пациентов с острым фарингитом в обеих группах к 4-му дню лечения жалобы на боль в горле отсутствовали; серьезных нежелательных эффектов не было
Russo M. и соавт., Австралия, 2013 [24]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое. Включали взрослых и подростков с жалобами на боль в горле и признаками тонзиллофарингита (n=373); эффективность оценивали по субъективным шкалам	1-я (n=186); получали микрогранулы, содержащие 8,75 мг флурбипрофена до 5 раз в день; 2-я (n=187); получали плацебо (микрогранулы без активного вещества) до 5 раз в день	Микрогранулы, содержащие флурбипрофен 8,75 мг, значительно снижали боль в горле и дисфагию в период от 1 мин до 6 ч после применения (p<0,05). Через 24 ч после начала лечения боль в горле и дисфагия были существенно меньше, чем на фоне плацебо (p<0,05); частота нежелательных эффектов в группах не имела различий
Schachtel B. и соавт., США, 2014 [19]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое. Включали взрослых (n=198) с жалобами на боль в горле и признаками тонзиллофарингита; эффективность оценивали по субъективным шкалам	1-я (n=101); получали таблетки для рассасывания, содержащие 8,75 мг флурбипрофена, до 5 раз в день; 2-я (n=97); получали плацебо (таблетки для рассасывания без активного вещества) до 5 раз в день	Таблетки, содержащие флурбипрофен, значительно снижали боль (в течение 3 ч), дисфагию и отек (в течение 4 ч) после однократного приема (p<0,05); через 24 ч после начала лечения на 59% были слабее боль в горле, на 45% – дисфагия и на 44% – отек по сравнению с таковыми на фоне плацебо (p<0,01); серьезных нежелательных эффектов не было
Schachtel B. и соавт., США, 2014 [26]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое. Включали взрослых (n=204) с жалобами на боль в горле и признаками тонзиллофарингита; эффективность оценивали по субъективным шкалам	1-я (n=102); получали таблетки для рассасывания, содержащие 8,75 мг флурбипрофена, до 5 раз в день; 2-я (n=102); получали плацебо (таблетки для рассасывания без активного вещества) до 5 раз в день	Таблетки, содержащие флурбипрофен, начинали действовать в среднем через 12 мин и значительно снижали боль в течение 4 ч после однократного приема (p<0,05); частота нежелательных эффектов в группах не имела различий; серьезных нежелательных эффектов не было

**УНИКАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ***



**Содержит активное вещество –
флурбипрофен**



- Помогает лечить горло быстро и надолго**
- Показан при боли в горле вирусного и бактериального происхождения***

Фармакотерапевтическая группа: НПВП Рег.Уд ЛСР-000884/09
Реклама. Номер материала :000299 Дата выхода: январь 2015

*По данным IMS Health от 15 марта 2013 Стрепсилс Интенсив является единственным таблетированным лекарственным средством, обращающимся на территории РФ, от боли в горле с флурбипрофеном.

**согласно инструкции действие препарата Стрепсилс Интенсив наступает через 30 минут после начала рассасывания таблетки в полости рта и продолжается в течение 2-3 часов.

***Sedinkin AA, Baladin AV and Dimova AD. Results of an prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepfen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolaryngol 2004;5:52-3

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

жащих 8,75 мг флурбипрофена. Препарат рекомендуется как симптоматическое средство для облегчения боли в горле при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки у пациентов старше 12 лет; применяется по мере необходимости, но не более 5 таблеток в сутки.

Литература

- Linder J., Bates D., Lee G. et al. Antibiotic treatment of children with sore throat // JAMA. – 2005; 294 (18): 2315–22.
- Linder J., Stafford R. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians: a national survey, 1989–1999 // JAMA. – 2001; 286 (10): 1181–6.
- Worrall G. Acute sore throat // Can. Fam. Physician. – 2007; 53 (11): 1961–2.
- Piñero-Pérez R., Hijano-Bandera F., Alvez-González F. et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis // An. Pediatr. Barc. – 2011; 75 (5): 1–13.
- Принципы этиопатогенетической терапия острых фарингитов: Методические рекомендации. Составитель: С.В. Рязанцев / СПб, 2013; 32 с.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Тер. арх. – 2004; 76 (5): 45–51.
- Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France // Bull. Acad. Natl. Med. – 2003; 187 (6): 1107–16.
- Андреева И.В. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов у населения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2003; 21 с.
- Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007; 9 (1): 20–33.
- Отвагин И.В., Соколов Н.С. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011; 13 (3): 223–30.
- Maltezos H., Tsagris V., Antoniadou A. et al. Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription // J. Antimicrob. Chemother. – 2008; 62 (6): 1407–12.
- Ayanruoh S., Waseem M., Quee F. et al. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department // Pediatr. Emerg. Care. – 2009; 25 (11): 748–50.
- Dronov I., Botneva A., Neskorodova K. et al. The experience of rapid diagnosis of streptococcal tonsillopharyngitis in children in outpatient care. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 10–13 May 2014, poster R342.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / М.: Практика, 2006; 1648 с.
- Abdel-Aziz A., Al-Badr A., Hafez G. Flurbiprofen // Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol. – 2012; 37: 113–81.
- Chalmers I., Cathcart B., Kumar E. et al. Clinico-pharmacological studies and clinical evaluation of flurbiprofen. A new non-steroidal antirheumatic agent // Ann. Rheum. Dis. – 1972; 31 (4): 319–24.
- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (обращение 12.01.2015).
- Kim S., Chang Y., Cho H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013; 6: CD006362.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: a randomized controlled study // Trials. – 2014; 3 (15): 263.
- Schachtel B., Homan H., Gibb I. et al. Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002; 71 (5): 375–80.
- Watson N., Nimmo W., Christian J. et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // Int. J. Clin. Pract. – 2000; 54 (8): 490–6.
- Benrimoj S., Langford J., Christian J. et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75mg in the treatment of sore throat // Clin. Drug Investigation. – 2001; 21 (3): 183–93.
- Сединкин А.А., Баландин А.В., Димова А.Д. Результаты открытого проспективного контролируемого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и переносимости таблеток для рассасывания флурбипрофен (стрепфен) и парацетамола у больных с болью в горле при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингол. – 2004; 5: 52–4.
- Russo M., Bloch M., de Looze F. et al. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial // Br. J. Gen. Pract. – 2013; 63: 149–55.
- Blagden M., Christian J., Miller K. et al. Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres // Int. J. Clin. Pract. – 2002; 56 (2): 95–100.
- Schachtel B., Aspley S., Shephard A. et al. Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity // Pain – 2014; 155 (2): 422–8.
- Shephard A., Smith G., Aspley S. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of «strep throat» // Int. J. Clin. Pract. – 2014; Epub. Ahead of print.

LOCAL NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF TONSILLOPHARYNGITIS

Professor **A. Kiselev**¹, MD; **I. Dronov**², Candidate of Medical Sciences

¹Novosibirsk State Medical University

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sore throat caused by tonsillopharyngitis in the vast majority of cases is a very frequent reason people visit their doctor. Symptomatic therapy aimed mainly at relieving pain plays a large role in the treatment of tonsillopharyngitis. The local nonsteroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen has the high efficacy and safety established in evidence-based clinical trials.

Key words: sore throat, tonsillopharyngitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, flurbiprofen.