

Ю.В. ДЕСВА

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТОПІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВІ БІКЛОТИМОЛУ

*Каф. отоларингології (зав. – проф. Ю.В. Десва)
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Щороку в Україні надаються статистичні дані та звіти стосовно захворюваності населення. Серед них захворювання дихальної системи мають питому вагу близько 50% та з таким результатом займають перше місце [1]. Зважаючи на частоту нових епізодів захворювань дихальних шляхів, на них припадає найбільша кількість призначень антибактеріальних засобів, що завжди несе за собою низку проблем, в тому числі антибіотикорезистентність [2]. Навіть в розвинених країнах нераціональна антибіотикотерапія є серйозною проблемою. Незважаючи на широке різноманіття скарг при захворюваннях респіраторного тракту – кашель, відходження мокротиння, задишка, закладеність носа, виділення з порожнини носа, біль у горлі, дисфонія і т.ін., скарги, пов'язані з горлом, є найбільш поширеною причиною звернення пацієнта до лікаря [3].

За статистичними даними, в Великобританії близько 50% рецептів на антибіотики виписують для лікування захворювань дихальних шляхів та хвороб вуха, із них 16,7% – для терапії такого специфічного захворювання як “Гострий фарингіт” (біль у горлі) [4]. Причини частого призначення лікарями антибіотиків при гострому тонзиліті або гострому фарингіті є досить складними. До них належать фактори, які однаково пов'язані як з лікарем, так і з пацієнтом – уявні очікування від лікування, тиск/наполегливість на проведення бажаних досліджень чи лікування пацієнта, бажання лікаря зберегти більш теплі стосунки “лі-

кар-пацієнт”, обмежений час консультації, діагностична невизначеність, неправильний збір анамнестичних даних [5]. Хоча психоемоційний тиск пацієнта і є однією з визначальних рушійних сил нераціонального призначення антибіотиків, пацієнти з гострим фарингітом, які бажають антибіотикотерапії, насправді хочуть зменшити вираженість своїх симптомів [6] і отримати якісну консультацію лікаря щодо подальшого їх лікування, про що йдеться в дослідженнях van Driel та співавторів (2006) та van der Velden та співавторів (2013) [6, 7].

В Україні динаміка захворюваності на гострий фарингіт і гострий тонзиліт зростає з кожним роком. Так, серед дітей віком 0-17 років захворюваність становить 62,61 на 1000 осіб [8]. Слід зазначити, що, за вітчизняними даними, в дитячій популяції захворюваність на гострий фарингіт і тонзиліт склала 7,32 % від всіх захворювань дихальної системи (враховувались гострі та хронічні захворювання) [9]. Тому тема коректної діагностики та раціонального лікування гострого фарингіту та гострого тонзиліту досі залишається актуальною.

Гострий фарингіт – це запалення слизової оболонки глотки, що має переважно вірусну етіологію (70-80%) та в більшості випадків потребує лише симптоматичного лікування. Варто зауважити, що одужання пацієнта може наступити навіть спонтанно без прийому будь-яких засобів в період з 5 по 14-у добу [10]. Лише в 20-25% випадків етіологічним чинником гострого фарингіту

є В-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА). Проте підступність гострого фарингіту полягає в його ускладненнях. Незважаючи на легкість та простоту захворювання, у 0,3-3% пацієнтів із БГСА-фарингітом можуть розвинутися серйозні ускладнення [11], такі як гостра ревматична лихоманка та один з її наслідків – ревматична хвороба серця [12]. Гостра ревматична лихоманка та ревматична хвороба серця є важливими причинами захворюваності та смертності в країнах, що розвиваються, та серед корінного населення, що проживає в розвинених країнах. Крім наведених негнійних системних ускладнень гострого бактеріального фарингіту та тонзиліту існують життєво небезпечні гнійні місцеві ускладнення – паратонзиллярний абсцес, парафарингеальний абсцес, заглотковий абсцес, тонзилогенна флегмона ший, тому ці ускладнення заслуговують окремої уваги.

Існують різні діагностичні та лікувальні підходи до гострого фарингіту. Найбільшого поширення набули рекомендації щодо застосування діагностичної шкали Centor або її модифікації – шкали McIsaac. Так, при наявності суми балів 3-4 та 4-5, відповідно, вважається доречним проведення емпіричної антибіотикотерапії та обов'язкове використання експрес стрептесту, при негативному результаті якого додатково проводять бактеріологічне дослідження мазку із зіву на флору з антибіотикограмою. Рутинне бактеріологічне дослідження при гострому фарингіті не рекомендується. Також в рекомендаціях йдеться, що при 0-2 балах за шкалою Centor етіологічним чинником є віруси, тому проводити експрес тестування та призначати антибіотики не потрібно. Таким хворим доцільно призначати системно нестероїдні протизапальні засоби та місцеву терапію [13].

В залежності від перебігу гострого фарингіту, вираженості симптомів захворювання, засоби для місцевого застосування мають мати високу ефективність та в достатній мірі покращувати якість життя пацієнта протягом всього періоду хвороби. При цьому не слід нехтувати прихильністю пацієнта до лікування – комплаєнсу. Для його покращення достатньо призначити не 3-4 препарати місцевої дії, а один або два ком-

бінованих засоби з різними ефектами або препарат з однією речовиною, яка має декілька ефектів, що, в свою чергу, знизить фінансове навантаження на пацієнта, покращить зручність застосування препаратів та сприятиме кращому дотриманню рекомендацій.

Однією з речовин, яка відповідає сучасним вимогам для місцевої терапії гострих фарингітів, є біклотимол. Біклотимол – це активна фармацевтична речовина, яка застосовується для місцевого лікування інфекційних запальних захворювань ЛОР-органів. Молекула даної речовини була відкрита в 1978 р. (Rantsordas et al, 1978), та трохи пізніше її було додано до Cambridge Structural Database (CSD-MYCMPP) [14]. Біклотимол – це антисептик, який є активним по відношенню до збудників, що найбільш часто виявляються при запальних явищах у глотці, в тому числі *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, коринебактерії. Бактерицидна дія біклотимолу здійснюється за рахунок безпосереднього руйнування мукopolісахаридної оболонки бактеріальної клітини. Крім того, біклотимол має значну протизапальну та виражену знеболювальну дію. Біклотимол всмоктується через слизові оболонки дуже повільно, що забезпечує його тривалу присутність в ротовій порожнині. Саме тому хворим, які лікуються препаратами із вмістом біклотимолу, не треба утримуватись тривалий час від споживання їжі або пиття після їхнього застосування [15]. Однак варто зауважити, що в плацебо контрольованому дослідженні E. Chevalier (1987) були продемонстровані знеболюючі властивості біклотимолу: більшість пацієнтів, які отримували це лікування, не відчували болю після терапії, а дія біклотимолу дозволила також помітно зменшити дисфагію [16]. У цьому подвійному сліпому, рандомізованому контрольованому дослідженні 39 пацієнтам (середній вік яких становив 32 роки) із гострим фарингітом був призначений біклотимол (два вприскування двічі на добу) або плацебо. Як і в попередньому дослідженні, застосовувалася комбінована оцінка ефективності терапії («дуже висока», «висока», «помірна», «ефект відсутній»). Окрім того, також оцінювалися знеболювальна активність та полегшення дисфагії.

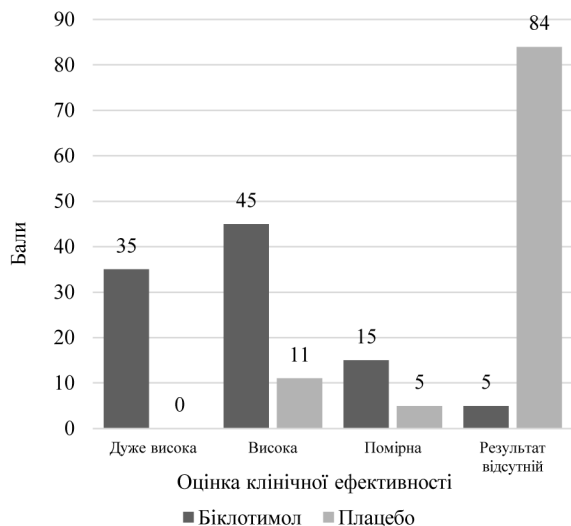


Рис. 1. Оцінка клінічної ефективності біклотимолу (n=20) і плацебо (n=19) у пацієнтів із запальними захворюваннями горла.

На 4-8-у добу у 80 % пацієнтів, що отримували спрей біклотимолу, була зареєстрована «дуже висока» (35 %) або «висока» (45 %) ефективність. З іншого боку,

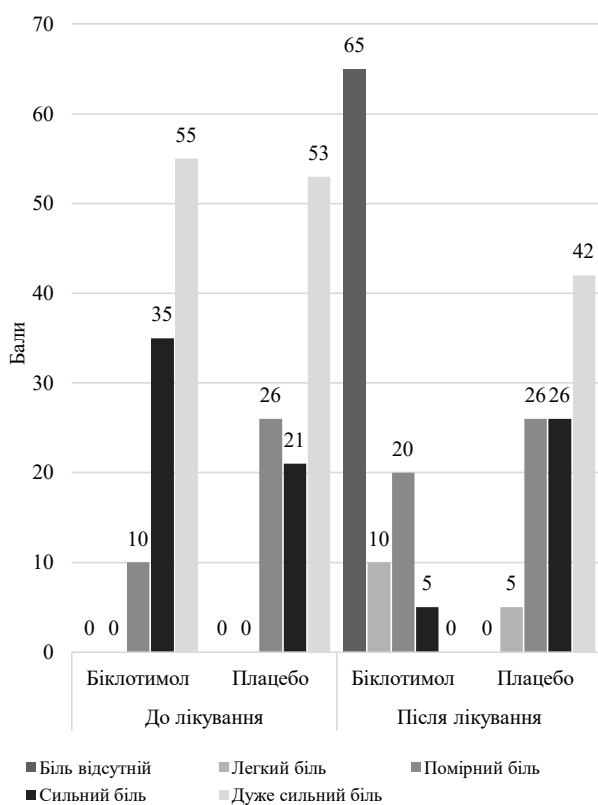


Рис. 2. Оцінка інтенсивності болю у пацієнтів з запальними захворюваннями горла, які отримували біклотимол (n=20) або плацебо (n=19).

приблизно у 90 % пацієнтів, яким було призначене плацебо, була зареєстрована «помірна» ефективність (5 %) або «відсутність ефекту» (84 %) (рис. 1).

Після лікування у 65 % пацієнтів, що отримували біклотимол, зник біль, на відміну від пацієнтів у групі плацебо (рис. 2). Аналогічні переваги спостерігалися у відношенні дисфагії (рис. 3). Автори дослідження наголосили, що синергетична антибактеріальна та протизапальна активність біклотимолу великою мірою сприяла високій ефективності, продемонстрованій цим препаратом. Варто відзначити, що переносимість біклотимолу була оцінена як чудова.

Використання препаратів на основі біклотимолу було успішно досліджене в інших ситуаціях, наприклад, після локального хірургічного втручання, такого як тонзилектомія у клінічній практиці з урахуванням антисептичних, протизапальних та знеболювальних властивостей цієї молекули [16].

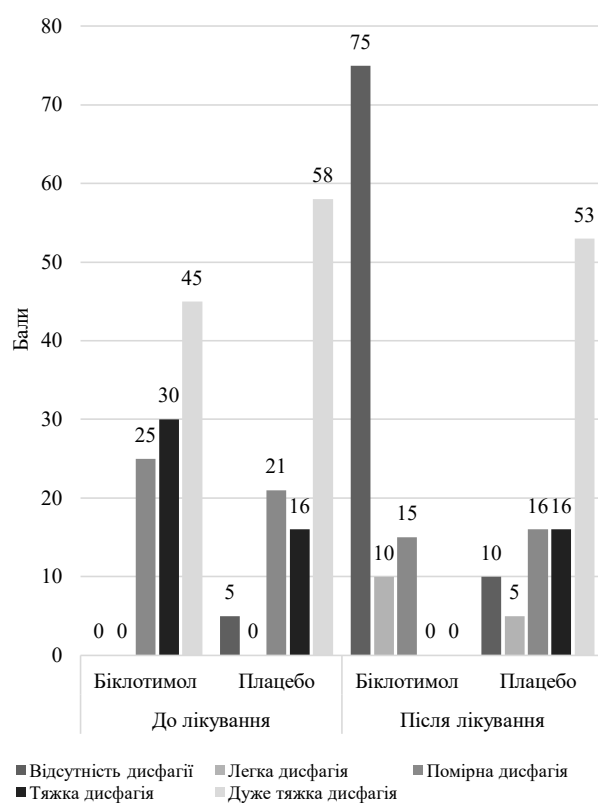
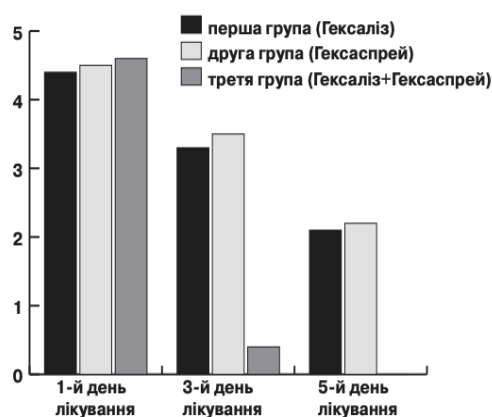


Рис. 3. Оцінка інтенсивності дисфагії у пацієнтів з запальними захворюваннями горла, які отримували біклотимол (n=20) або плацебо (n=19).

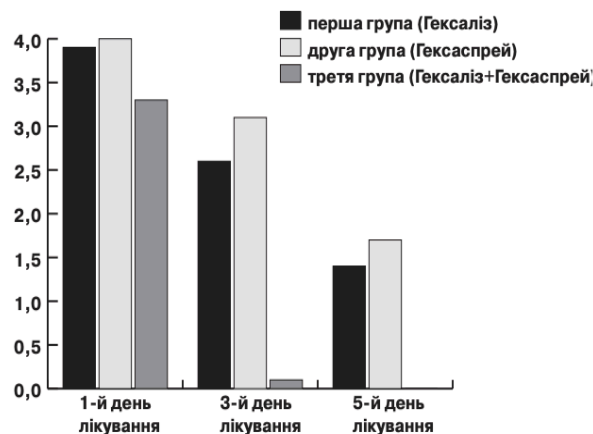
Порівняльне дослідження 2015 р. показало, що використання біклотимолу у якості монотерапії та в комбінації знижує больовий синдром у хворих на гострий фарингіт, а одночасне використання спрею та таблеток з біклотимолом мало майже в 2 рази кращу ефективність [15]. Результати дослідження продемонстровано на рис. 4, 5.



Мал. 4. Динаміка симптому «біль у горлі» у пацієнтів трьох груп

Більш свіже плацебо контрольоване дослідження L. Giasomelli та співавторів (2017) показало значну перевагу біклотимолу над плацебо в зменшенні симптомів гострого фарингіту [17].

Варто зазначити, що під час проведення вищезгаданих досліджень жодних побічних ефектів не було виявлено.



Мал. 5. Динаміка симптому «першіння у горлі» у пацієнтів трьох груп

Іншою перспективною речовиною для лікування гострих запальних захворювань глотки є еноксолон. Будучи похідним амірину, одержаним при гідролізі глікозиду попередника – гліциризинової кислоти, що міститься в кореневищах і коренях двох видів солодки, ця речовина має протизапальний, протиалергічний, противірусний, антибактеріальний ефекти. Крім того, еноксолон покращує регенерацію тканин при виразкових формах ураження слизової оболонки ротоглотки. Протизапальна та протиалергічна дії еноксолону обумовлені схожістю його молекули з глюкокортикостероїдними гормонами, а противірусна активність пов'язана з можливістю впливати майже на всі фази функціонування вірусів та опосередкованим впливом на підвищення продукції інтерферонів [18]. Існують дослідження, які демонструють ефективність еноксолону проти вірусів герпесу (ДНК- та РНК-вмісних) *in vitro* [19]. Саме тому його варто призначати при гострому вірусному фарингіті.

Лізоцим є природним антибіотиком із властивостями, які можуть бути корисними при лікуванні гострого фарингіту. У природі зустрічаються різні види лізоциму. Вони мають між собою подібні структури та спільну здатність гідролізувати пептидоглікан бактеріальної клітинної стінки [20]. Крім прямої антибактеріальної дії, лізоцим має імуномодулюючу та протизапальну дію. Імуномодулюючі ефекти були продемонстровані в дослідженні хворих на рак після хіміотерапії, де він покращував відновлення співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів [21]. Протизапальна дія лізоциму обумовлена безпосереднім пригніченням медіаторів запалення, а саме TNF- α , IL-1 β та IL-6, що продемонстровано в багатьох дослідженнях [22-24]. Лізоцим має великий потенціал у лікуванні гострих запальних захворювань глотки і кожне нове дослідження відкриває більш широкі функції лізоцима у якості складової місцевого імунітету людини та у якості фармацевтичної речовини. Тому за-

стосування лізоциму в комбінації з іншими речовинами є обґрунтованим.

Підсумовуючи вищесказане, гострий фарингіт у більшості випадків має вірусну етіологію, тому National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) та інші міжнародні дослідницькі організації у сфері охорони здоров'я рекомендують не використовувати антибіотики для первинного лікування [25].

Більшість випадків гострого фарингіту доцільно лікувати, використовуючи безрецептурні препарати, які призначені насамперед для контролю симптомів захворювання та покращення якості життя пацієнта [26]. Од-

ними з передових та водночас безпечних речовин для вирішення больового синдрому при вірусному чи бактеріальному фарингіті є біклотимол, енолоксон та лізоцим. Біклотимол у якості монопрепарату на фармацевтичному ринку України представлений фірмою "Recordati" з назвою "Гексаспрей", а комбінація біклотимолу, еноксолону та лізоциму у формі таблеток тієї ж фірми під назвою "Гексаліз". Згідно наведених в статті даних можна із впевненістю рекомендувати "Гексаспрей" та "Гексаліз" до застосування при гострому вірусному та бактеріальному фарингіті або тонзиліті як у якості монопрепаратів, так і в їх комбінації.

Література

1. Chorna VV, Khliestova SS, Gumeniuk NI, Makhniuk VM, Sydorchuk TM. [Morbidity indicators and dissemination and modern attitudes on disease prevention]. Reports of the Vinnytsia National Medical University. 2020;24(1):158-64. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-31. [Article in Ukrainian].
2. Worrall GJ. Acute sore throat. Can Fam Physician. 2007;53(11):1961-2.
3. Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Elsevier; 2015. Bryant AE, Stevens DL. Streptococcus pyogenes; p. 2285-99.
4. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? J Antimicrob Chemother. 2018; 73(suppl_2):ii2-ii10. doi: 10.1093/jac/dkx504.
5. Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. BMJ. 2004;328(7437):444. doi: 10.1136/bmj.38013.644086.7C.
6. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, Peersman W, Butler CC, De Meyere M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Ann Fam Med. 2006;4(6): 494-9. doi: 10.1370/afm.609.
7. van der Velden AW, Bell J, Sessa A, Duerden M, Altiner A. Sore throat: effective communication delivers improved diagnosis, enhanced self-care and more rational use of antibiotics. Int J Clin Pract Suppl. 2013;67(180):10-6. doi: 10.1111/ijcp.12336.
8. Masheyko AM. [Analysis of the incidence of acute pharyngitis and tonsillitis and their post-streptococcal complications in children in Ukraine]. Social pharmacy in health care. 2017; 3(1):14-22. doi: 10.24959/sphhcj.17.73. [Article in Ukrainian].
9. Shafranskyi VV. [Annual report on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine]. State institution "Ukrainian institute of strategic research of the Ministry of health of Ukraine"; 2016. 452 p. [In Ukrainian].
10. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 2013(11):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
11. Carapetis J, Bowen A, May P. The inequitable burden of group A streptococcal diseases in Indigenous Australians: we need to fill evidence gaps and make clinical advances to reduce these diseases of disadvantage (Report). Med J Aust. 2016;205(5):201-3. doi: 10.5694/mja16.00400.
12. Oliver JR, Pierse N, Stefanogiannis N, Jackson C, Baker MG. Acute rheumatic fever and exposure to poor housing conditions in New Zealand: A descriptive study. J Paediatr Child Health. 2017 Apr;53(4):358-364. doi: 10.1111/jpc.13421.
13. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl 1:1-28. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x.
14. Schamm' e B, Couvrat N, Malpeli P, Dudognon E, Delbreilh L, Dupray V, Dargent, E, Coquerel G.

- Transformation of an active pharmaceutical ingredient upon high energy milling: A process-induced disorder in Biclotymol. *Int J Pharm.* 2016;499(1-2):67-73. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.032.
15. Deeva YV. [The results of complex application drugs Hexalyse and Hexaspray in the treatment of inflammatory diseases of the throat] *Family Medicine.* 2015;58(2):149-52. [Article in Ukrainian].
 16. Chevalier E. [Etude en double aveugle contre placebo de l'activité thérapeutique de Hexaspray dans les angines et pharyngites aiguës]. *Gazette Medicale* 1987;94:73-5. [Article in French].
 17. Karpova E, Giacomelli L, Tumietto F. Role of biclotymol-based products in the treatment of infectious sore throat. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(16):3736-3743.
 18. Fuji HY, Tian J, Luka C. Effect of glycyrrhetic acid on influenza virus and pathogenic bacteria. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1986;(1): 238-41.
 19. Lin JC. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of EpsteinBarr virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 2003;59(1):41-7. doi: 10.1016/s0166-3542(03)00030-5.
 20. Callewaert L, Michiels CW. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci.* 2010;35(1):127-60. doi: 10.1007/s12038-010-0015-5.
 21. Cartel F, Cartei G, Ceschia V, Pacor S, Sava G. Recovery of lymphocyte CD4+:CD8+ratio in patients treated with lysozyme. *Drug Investig.* 1992; (4):51-7. <https://doi.org/10.1007/BF03258379>.
 22. Gallo D, Cocchietto M, Masat E, Agostinis C, Harei E, Veronesi P, et al. Human recombinant lysozyme downregulates advanced glycation end-product-induced interleukin-6 production and release in an in-vitro model of human proximal tubular epithelial cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014;239(3):337-46. doi: 10.1177/1535370213518281.
 23. Bergamo A, Gerdol M, Pallavicini A, Greco S, Schepens I, Hamelin R, et al. Lysozyme-induced transcriptional regulation of TNF- α pathway genes in cells of the monocyte lineage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5502. doi: 10.3390/ijms20215502.
 24. Tagashira A, Nishi K, Matsumoto S, Sugahara T. Anti-inflammatory effect of lysozyme from hen egg white on a mouse peritoneal macrophages. *Cytotechnology.* 2018;70(3):929-38. doi: 10.1007/s10616-017-0184-2.
 25. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub3.
 26. Oxford JS, Leuwer M. Acute sore throat revisited: clinical and experimental evidence for efficacy of over-the-counter AMC/DCBA throat lozenges. *Int J Clin Pract.* 2011;65(5):524-30. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02644.x.

Надійшла до редакції 30.01.2023

© Ю.В. Дєєва, 2022

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ТОПІЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ОСНОВІ БІКЛОТИМОЛУ

Дєєва ЮВ

Каф. отоларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна)

Email: deyeva@bigmir.net

А н о т а ц і я

Актуальність: Гострі захворювання глотки є одними з найчастіших причин звернень пацієнтів до лікаря. Приблизно на 50% таких захворювань, за даними Великобританії, припадає призначення антибактеріальних засобів. Більшість таких призначень не є раціональними, проте лікарі їх застосовують із низки причин – уявні очікування від лікування, тиск/наполегливість на проведення бажаних досліджень чи лікування пацієнта, бажання лікаря зберегти більш теплі стосунки “лікар-пацієнт”, обмежений час консультації, діагностична невизначеність, неправильний збір анамнестичних даних та інші. Не зважаючи на ці причини, пацієнти з гострим фарингітом чи тонзилітом, які бажають антибіотикотерапії, насправді хочуть зменшити вираженість своїх симптомів. Тому пошук засобів, які будуть значно покращувати якість життя пацієнтів під час епізодів гострих захворювань глотки є вкрай важливим.

Мета: провести огляд літератури терапевтичної ефективності препаратів місцевої дії для лікування гострих захворювань глотки на основі біклотимолу.

Результати та обговорення: Більшість випадків гострого фарингіту доцільно лікувати, використовуючи безрецептурні препарати, які призначені насамперед для контролю симптомів захворювання та покращення якості життя пацієнта. Одними із передових та водночас безпечних речовин для вирішення

больового синдрому при вірусному чи бактеріальному фарингіті є біклотимол, енолоксон та лізоцим. Біклотимол можна застосовувати у якості монотерапії та в комбінації з іншими речовинами. В проаналізованих даних біклотимол проявив свою терапевтичну ефективність та безпечність. Тому можна із впевненістю рекомендувати препарати на основі біклотимолу до застосування при гострому вірусному та бактеріальному фарингіті або тонзиліті як у якості монопрепаратів, так і в їх комбінації.

Ключові слова: гострий фарингіт, гострий тонзиліт, лікування, біклотимол.

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICACY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY WITH TOPICAL BICLOTYMOLOL-BASED PRODUCTS

Deyeva JuV

Email: deyeva@bigmir.net

Department of otolaryngology, Bogomolets National Medical University

Abstract

Topicality: Acute pharyngeal diseases are one of the most common reasons for patients to visit a doctor. According to the UK, approximately 50% of these diseases account for the appointment of antibacterial agents. Most of these prescriptions are not rational, but doctors use them for several reasons - unreal expectations of treatment, patient pressure/insistence on conducting the desired tests or treatment, the doctor's desire to maintain a better doctor-patient relationship, limited consultation time, diagnostic uncertainty, incorrect collection of historical data and others. Despite these reasons, patients with acute pharyngitis and tonsillitis who seek antibiotic therapy want to reduce their symptoms. Therefore, the search for agents that will significantly improve patients' quality of life during acute pharyngeal diseases is critical.

Aim: To review the literature on the therapeutic efficacy of topical biclotymol-based products for treating acute pharyngeal diseases.

Results and discussion: Most cases of acute pharyngitis should be treated with over-the-counter medicines that are primarily intended to control the symptoms of the disease and improve the patient's quality of life. Biclotymol, enoxolone and lysozyme are novel substances that, at the same time, are safe for resolving pain in viral or bacterial pharyngitis. Biclotymol can be used as monotherapy and in combination with other agents. In the analysed data, biclotymol showed its therapeutic efficacy and safety. Therefore, it is safe to recommend biclotymol-based products for use in acute viral and bacterial pharyngitis or tonsillitis both as monocomponent medicine and fixed-dose combination.

Key words: acute pharyngitis, acute tonsillitis, treatment, Biclotimol.