

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки на сегодняшний день являются одними из наиболее частых причин обращения к врачам-педиатрам, участковым терапевтам, лор-специалистам [1]. Острый фарингит представляет собой часто встречаемое проявление различных острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций [2]. Препараты, применяемые для местной терапии фарингитов, должны отвечать следующим требованиям: обладать широким спектром антибактериальной активности, отсутствием токсического и раздражающего действия на слизистую оболочку, низкой скоростью абсорбции, низкой аллергенностью.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания глотки, острый фарингит, топическая терапия.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., P.A. SHAMKINA

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia

THE EFFICIENCY OF TOPICAL THERAPY AND PREVENTION OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE PHARYNX

Today, one of the most frequent causes for visiting paediatricians, general practitioners, ENT specialists are infectious inflammatory diseases of the pharynx [1]. Acute pharyngitis is a common manifestation of various acute respiratory viral and bacterial infections [2]. The drugs to be used for the local treatment of pharyngitis should meet the following requirements: have a broad spectrum of antibacterial activity, no toxic or irritating effects on the mucous membrane, low absorption rate and low allergenicity.

Keywords: Infectious-inflammatory diseases of the pharynx, acute pharyngitis, topical therapy.

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки на сегодняшний день являются одними из наиболее частых причин обращения к врачам-педиатрам, участковым терапевтам, лор-специалистам [1]. Острый фарингит представляет собой наиболее часто встречаемое проявление различных острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций [2].

Острый фарингит – диффузное воспаление слизистой оболочки глотки. Доминирующей жалобой при этой патологии является боль в горле, которая может быть проявлением самостоятельного патологического процесса, а также самостоятельным симптомом какого-либо заболевания [3].

Такие симптомы, как дискомфорт, першение, болезненные ощущения, сухость в горле, могут быть вызваны как биологическими факторами (бактериальные, грибковые, вирусные агенты), так и развиваться вследствие механического, термического (отморожение, ожоги), а также химического (кислоты, щелочи) повреждения слизистой глотки [4].

Ведущую позицию среди этиологических причин острого фарингита на сегодняшний день занимают респираторные вирусы: риновирусы, аденовирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синциальные вирусы. Считается, что примерно до 70% фарингитов вызываются именно вирусным агентом [5].

Основными бактериальными агентами являются β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), золотистый стафилококк (*S. aureus*), которые способны к формированию микст-инфекций с респираторными вирусами [6].

На долю БГСА приходится до 5–15% случаев ангины у взрослых и 20–30% у детей [7].

Учитывая этиологический спектр, основные клинические проявления воспалительных заболеваний глотки (гиперемия задней стенки глотки, боль в горле, осиплость голоса, кашель, лихорадка) обусловлены развитием воспаления как универсальной реакции на воздействие инфекционных агентов [8].

Начало острой воспалительной реакции сопряжено с активацией тканевых макрофагов и секрецией провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL-1) и опухолевого некротического фактора α (TNF-α). IL-1 запускает комплекс местных защитных реакций, вовлекающий эффекторы воспаления в элиминацию патогена и восстановление целостности поврежденной ткани. Через некоторое время после воздействия патогенов тканевые макрофаги в очаге воспаления запускают синтез цитокинов, которые активируют функцию всех иммунных клеток, экспрессируют их рецепторы, усиливают синтез факторов роста [9]. Уже в первые минуты воспалительного процесса из-за первичной альтерации в тканях происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления (простагландинов, гистамина), отвечающих за развитие воспалительной реакции в полном объеме.

Первоначальный местный эффект провоспалительных цитокинов заключается в инициации воспаления за счет расширения сосудов, усиления местного кровотока и повышения их проницаемости, что ведет к накоплению экссудата. В последующем происходит индукция

экспрессии на эндотелиальных клетках адгезионных молекул, связывающих циркулирующие в крови лейкоциты и способствующих их миграции из капилляров в ткани [9, 10].

Развивающееся воспаление в слизистых вызывает массивное выделение провоспалительных медиаторов, стимуляцию чувствительных нервных окончаний, расширение кровеносных сосудов с повышением их проницаемости, клеточную инфильтрацию, гиперпродукцию желез [11].

Включающиеся в работу противовоспалительные цитокины (IL-10) ингибируют продукцию и секрецию провоспалительных цитокинов на более поздних этапах воспаления, когда включаются механизмы негативной регуляции с обратной связью [10]. В связи с этим воздействие на воспалительный процесс необходимо в самом начале его развития, что будет предупреждать распространения воспалительного процесса, профилактировать развитие осложнений и обеспечивать скорейшее выздоровление пациентов [9].

К основным направлениям в терапии острых фарингитов можно отнести ликвидацию возбудителя заболевания; ликвидацию явлений воспаления; уменьшение выраженности болевого синдрома; устранение явлений дисфагии; устранение явлений першения, раздражения глотки, сухого кашля [12].

В лечении острых фарингитов выделяют следующие компоненты: этиотропную (антибиотики, антисептики), патогенетическую (противовоспалительные препараты) и симптоматическую терапию (анальгетики, местные анестетики) [4].

Системная антибиотикотерапия при неосложненном фарингите обычно не показана. Необоснованное использование антибиотиков способствует распространению резистентности микроорганизмов, устойчивых к данному препарату, также способствует развитию дисбиотических изменений в полости рта, носоглотки, в желудочно-кишечном тракте [5, 13].

Поэтому при отсутствии данных о бактериальной этиологии острого фарингита на первый план выходит местная терапия, главной задачей которой является максимально быстро купировать воспалительные изменения в глотке, снять болевой синдром и предотвратить распространение воспалительного процесса по дыхательным путям [14].

Препараты, применяемые для местной терапии фарингитов, в свою очередь, можно условно разделить на группы: антисептики, местные антимикотики, иммунокорректоры, местные анестетики, противовоспалительные препараты, гомеопатические средства.

При назначении определенного препарата руководствуются выбором средства с наименьшим риском возникновения побочных эффектов [12].

При этом препарат должен отвечать следующим требованиям: обладать широким спектром антибактериальной активности; отсутствием токсического и раздражающего действия на слизистую оболочку, низкой скоростью абсорбции; низкой аллергенностью. Дополнительными условиями, особенно актуальными в педиатрической

практике, должны быть удобство применения и отсутствие неприятных вкусовых ощущений [15].

Таким образом, в лечении острых фарингитов широко используют полоскание щелочными и дезинфицирующими растворами, аэрозоли, спреи, таблетки для рассасывания с различными лекарственными препаратами местного действия [1].

Одним из средств, влияющим эффективно на различные патогенетические звенья воспалительного процесса в глотке, является бензидамина гидрохлорид, который относится к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и обладает выраженным противовоспалительным, местноанестезирующим и противоотечным действием.

Бензидамина гидрохлорид по химическому составу принадлежит к группе индазолов комбинированного действия. Но, в отличие от остальных НПВП, препарат не содержит карбоксильной группы, что характеризует его следующие особенности: он является слабым основанием, тогда как большинство НПВС – слабые кислоты; обладает высокой липофильностью; хорошо резорбируется через слизистые оболочки, кожу и быстро проникает в очаг воспаления, где pH ниже, и накапливается в терапевтических концентрациях [14, 16].

Ведущую позицию среди этиологических причин острого фарингита на сегодняшний день занимают респираторные вирусы: риновирусы, аденовирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальные вирусы

Бензидамина гидрохлорид оказывает мощное ингибирующее действие на продукцию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β без выраженного влияния на продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), противовоспалительных цитокинов (IL-10) и рецепторов (IL-1Ra) [9, 11, 28]. По угнетению синтеза провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-1β) он превосходит такие НПВС, как ибупрофен и напроксен, что характеризует его высокую противовоспалительную эффективность и определяет его способность к прерыванию воспалительного процесса на самых ранних этапах его развития [7].

Классические НПВС, например флурбипрофен, ингибируют циклооксигеназу (предшественник простагландинов), это приводит к резкому снижению уровня простагландинов, что является причиной развития гастротоксичности, т. е. нормальный уровень простагландинов обеспечивает защиту слизистой желудка от агрессивной среды. Бензидамин практически не влияет на циклооксигеназу, а селективно снижает высокий уровень простагландинов во время воспаления. Причиной высокого уровня простагландинов являются медиаторы воспаления ФНО-α и ИЛ-1. Ингибируя ФНО-α и ИЛ-1, бензидамин снижает синтез простагландинов с высокого до нормального уровня, но не ниже порога гастротоксичности [17].

Бензидамина гидрохлорид обеспечивает снижение уровня TNF- α , что ведет к уменьшению количества стресс-радикалов, вызывающих апоптоз клеток и замедление процесса регенерации слизистой. Таким образом, препарат обладает протективным действием, что клинически выражается в уменьшении отека и гиперемии слизистой в течение первых суток применения препарата [17, 18].

Бензидамина гидрохлорид индуцирует торможение ответной миграции моноцитов человека на воздействие хемоаттрактантов CCL2-(-MCP-1), микробного продукта FMLP и компонента каскада комплемента C5a, и этот эффект способствует его противовоспалительной активности. Ингибирование реакции хемотаксиса бензидамина связано с ингибированием ERK и p38 MAPK внутриклеточных сигнальных путей [19].

Бензидамина гидрохлорид замедляет высвобождение ферментов из лизосом нейтрофильных гранулоцитов, подавляет миграцию лейкоцитов и их агрегацию, блокирует высвобождение вазоактивных аминов и агрегацию тромбоцитов, стабилизирует клеточные мембраны, ингибирует генерацию активированных кислородсодержащих метаболитов макрофагами. Противовоспалительный эффект бензидамина гидрохлорида во многом определяется его опосредованными эндотелий-протекторными свойствами. Бензидамина гидрохлорид ограничивает повреждение эндотелия продуктами фагоцитов, снижая их активность, и инактивирует ацетилхолин, гистамин и серотонин [4, 17].

Бензидамина гидрохлорид способствует уменьшению проницаемости капилляров, торможению выработки аденозинтрифосфата и других макроэргических соединений в процессах окислительного фосфорилирования, торможению синтеза или инактивации простагландинов, гистамина, брадикинина, цитокинов и факторов комплемента. Препарат нарушает взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, обеспечивает восстановление нарушенной микроциркуляции, вследствие этого оказывает противозастойное действие и уменьшает экссудацию. Также бензидамина гидрохлорид снижает болевую чувствительность в очаге воспаления; влияет на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокада синтеза простагландинов E1, E2 и F2a) [12].

Местное анестезирующее действие препарата связано со структурным сходством молекулы бензидамина и местных анестетиков, что обуславливает стабилизацию сенсорных рецепторов, снижение концентрации биогенных аминов, имеющих аллогенные свойства [20]. Активность анестезирующего эффекта бензидамина гидрохлорида равна примерно половине локального обезболивающего эффекта тетракаина. Топическое применение бензидамина гидрохлорида в виде полоскания или орошения слизистой оболочки полости рта и горла приводит к быстрому устранению боли, и анестезирующий эффект продолжается около 90 минут [4, 21].

Кроме того, препарат не раздражает слизистые полости рта и желудочно-кишечного тракта и практически не абсорбируется в кровь и в здоровые ткани, т. е. токсический эффект даже при его передозировке отсутствует [14].

Бензидамина гидрохлориду присуще стабилизирующее действие на клеточные мембраны нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, а именно действие препарата замедляет высвобождение ферментов из лизосом нейтрофильных гранулоцитов, подавляет миграцию лейкоцитов и их агрегацию, блокирует высвобождение вазоактивных аминов и агрегацию тромбоцитов, ингибирует генерацию активированных кислородсодержащих метаболитов макрофагами [7, 14].

В лечении острых фарингитов широко используют полоскание щелочными и дезинфицирующими растворами, аэрозоли, спреи, таблетки для рассасывания с различными лекарственными препаратами местного действия

Антибактериальный эффект бензидамина характеризуется ограничением воспалительного повреждения ткани с последующим улучшением регенерационной способности и восстановлением физиологической бактериальной флоры [22]. Кроме того, установлено, что бензидамина гидрохлорид обладает бактерицидным действием. В основе механизма бактерицидного действия лежит способность препарата коагулировать протеины клеточных стенок инфекционных агентов [17, 23].

Также отмечена фунгистатическая и фунгицидная активность бензидамина гидрохлорид в отношении *Candida albicans* и *non-albicans*-штаммов (20 штаммов *Candida*). В условиях более низкой концентрации бензидамин ингибирует рост штаммов *Candida* (фунгистатическое действие) в диапазоне МИК 6,25–50 мкг/мл, а в условиях более высокой концентрации (0,2 мг/мл) он оказывает фунгицидный эффект из-за прямого повреждения цитоплазматической мембраны [23].

Таким образом, действие бензидамина гидрохлорида определяет следующие эффекты: мощное противовоспалительное действие; быстрое устранение боли в горле; низкую скорость абсорбции со слизистой оболочки полости рта и глотки; отсутствие токсического эффекта; низкую аллергенность; отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку полости рта и желудочно-кишечного тракта [24].

Выраженный противовоспалительный и анестезирующий эффект при применении бензидамина гидрохлорид получен в работе Е.Л. Савлевич и соавт. (2017). Пациенты с острым катаральным тонзиллофарингитом при использовании препарата отмечали положительную динамику купирования таких клинических симптомов, как боль и жжение в горле, дискомфорт при глотании. При объективном осмотре на 5-й день после применения препарата первоначальная гиперемия слизистой глотки и небных дужек у пациентов не отмечалась. Также было выявлено, что анестезирующий эффект после применения спрея развивался после 60 сек после применения [25].

А. Kuriyama и соавт. (2018) провели большое рандомизированное исследование с участием 1 842 пациентов. Контрольная группа не получала анестезию в послеопе-

рациональном периоде, второй группе был назначен лидокаин в виде спрея по поводу болей в горле, третья группа использовала бензидамина гидрохлорид в виде раствора для полости рта. Использование бензидамина пациентами второй группы ассоциировалось с выраженным уменьшением послеоперационной боли на период до 24 часов, в то время как использование в качестве анестетика спрея лидокаина уменьшало боль на гораздо меньший период, до 2–3 часов [26].

В 1998 г. препарат бензидамина гидрохлорид был добавлен к Списку лекарств FDA, одобренных для профилактического лечения мукозита в результате лучевой терапии рака головы и шеи. Проведенные исследования доказывают, что препарат является клинически безопасным для пациентов с онкологической патологией, снижает тяжесть и частоту развития язвенных поражений ротовой полости, купирует болевой синдром при мукозитах, вызванных радиационным излучением [27, 28].

Также опубликованы данные по оценке эффективности использования препарата у пациентов после перенесенной тонзилэктомии, у которых в раннем послеоперационном периоде возникают жалобы на боль в горле, дискомфорт при глотании.

Р.Ю. Денисенко (2013) в своей работе представляет данные по применению бензидамина гидрохлорида в послеоперационном периоде у пациентов после тонзилэктомии. Выборка проводилась среди 28 больных, операция проводилась под местной анестезией. 10 пациен-

тов использовали бензидамина гидрохлорид (0,15%-ный раствор для полосканий полости рта). В контрольную группу входило 18 больных, использующих для полоскания ротовой полости 0,05%-ный водный стерильный раствор хлоргексидина. У всех больных за 3 дня до операции и через 2 недели после нее проводилось микробиологическое обследование слизистой ротоглотки на флору и чувствительность к антибиотикам.

Результаты оценивались по данным объективного осмотра, а также по выраженности и регрессу болевого синдрома после оперативного вмешательства. У пациентов, применявших бензидамина гидрохлорид, через 2 недели после операции не было выявлено патогенных микроорганизмов. Болевой синдром у этих пациентов разрешался на 3–4-е сутки, а также объективно к этому времени отмечалось исчезновение гиперемии слизистой и уменьшение отека небных дужек и язычка мягкого неба. В контрольной группе болезненность при глотании сохранялась до 5–7 дней, а объективная картина нормализовалась к концу недели [29].

Таким образом, бензидамина гидрохлорид обладает выраженным болеутоляющим, противовоспалительным действием, обеспечивает улучшение трофики слизистой оболочки ротоглотки, не обладает системным эффектом. Препарат возможен для применения у взрослых пациентов, у детей, у пожилых и беременных, также может использоваться у больных сахарным диабетом, т. к. в составе не содержится глюкоза [22].



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынок России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

Обобщая вышесказанное, надо отметить, что бензидамина гидрохлорид – нестероидное противовоспалительное средство из группы индазолов, обеспечивает регрессию воспалительных процессы, уменьшает выраженный отек тканей, а также способствует уменьшению болевого синдрома.

Учитывая выраженный противовоспалительный, антибактериальный, противовирусный и анальгезирующий эффект, препарат рекомендован в качестве топической

патогенетической терапии при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глотки и ротовой полости: фарингита, гингивита, глоссита, пародонтита, стоматита, ларингита, тонзиллита, афтозных язв. Препарат хорошо переносится больными, о чем свидетельствует отсутствие побочных и нежелательных реакций.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Субботина М.В. Боль в горле: возможные причины, диагностика и лечение. *Лечащий врач*, 2010, 9: 36. /Subbotina MV. Sore throat: possible causes, diagnosis and treatment. *Lechashchiy Vrach*, 2010, 9: 36.
2. Полунина Т.А., Вишнева Е.А. Фарингиты у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2011, 8(5): 106-108. /Polunina TA, Vishneva EA. Pharyngitis in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2011, 8 (5): 106-108.
3. Рябова М.А. Боль в горле – всегда ли заболевание верхних дыхательных путей? *Справочник поликлинического врача*, 2010, 1: 32-37. /Ryabova MA. Sore throat: is it always an upper respiratory tract disease? *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*, 2010, 1: 32-37.
4. Рязанцев С.В. Топическая противовоспалительная терапия заболеваний глотки. *Доктор. Ру*, 2010, 57(6): 22-26. /Ryazantsev SV. Topical anti-inflammatory therapy for pharyngeal diseases. *Doctor.Ru*, 2010, 57 (6): 22-26.
5. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов: Методические рекомендации. СПб., 2007. 40 с. /Ryazantsev SV. Etiopathogenetic therapy of acute pharyngitis: methodological guidelines. St. Petersburg, 2007. 40 p.
6. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита. *РМЖ*, 2001, 9(16): 765-769. /Lopatin AS. Treatment of acute and chronic pharyngitis. *RMJ*, 2001, 9 (16): 765-769.
7. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Ермолаева О.А., Беляева Т.В. Местная терапия острых фарингитов у детей. *Здоровье ребенка*, 2014, 52(1): 64-68. /Abaturov AE, Gerasimenko ON, Vysochina IL, Krivusha EL, Ermolaeva OA, Belyaeva TV. Local therapy of acute pharyngitis in children. *Zdorovie Rebenka*, 2014, 52 (1): 64-68.
8. Середа Е.В. Современные принципы противовоспалительной терапии при хронических воспалительных заболеваниях у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2002, 1(2): 35-36. Sereda EV. Modern principles of anti-inflammatory therapy for chronic inflammatory diseases in children. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2002, 1 (2): 35-36.
9. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*, 2002, 1: 9-16. /Simbirteev AS. Cytokines are a new regulation system of the defensive mechanisms in the body. *Tsitokiny i Vospalenie*, 2002, 1: 9-16.
10. Steele C, Fidel PL. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect. Immun.*, 2002, 70(2): 577-583.
11. Солдатский Ю.Л. Симптоматическое лечение инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. *Лечащий врач*, 2014, 10. Soldatsky YuL. Symptomatic treatment of infectious inflammatory diseases of the pharynx. *Lechashchiy Vrach*, 2014, 10.
12. Болбот Ю.К. Топическая терапия острого фарингита у детей. *Здоровье ребенка*, 2015, 60(1): 123-128. /Bolbot YuK. Topical therapy of acute pharyngitis in children. *Zdorovie Rebenka*, 2015, 60 (1): 123-128.
13. Крюков А.И., Сединкин А.А. Материалы Российской конференции отоларингологов. М., 2002: 362–363. /Kryukov AI, Sedinkin AA. Materials of the Russian Conference of Otolaryngologists. M., 2002: 362-363.
14. Чернышова О.Е. Рациональный подход к лечению острых тонзиллофарингитов у детей. *Актуальная инфектология*, 2016, 13(4): 35-42. Chernyshova OE. Rational approach to treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Aktualnaya Infekctologiya*, 2016, 13 (4): 35-42.
15. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф., Щепин Н.В., Стеклов А.М. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. *Здоровье ребенка*, 2014, 52(1): 105-109. Soldatsky YuL, Onufrieva EK, Gasparyan SF, Schepin NV, Steklov AM. The choice of optimal drug for the local treatment of pharyngitis in children. *Zdorovie Rebenka*, 2014, 52 (1): 105-109.
16. Молочек Ю.А. Этиотропное и патогенетическое лечение воспалительных заболеваний в оториноларингологии. *Новости медицины и фармации*, 2014, 7-8: 14-17. /Molochek YuA. Etiotropic and pathogenetic treatment of inflammatory diseases in otorhinolaryngology. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*, 2014, 7-8: 14-17.
17. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*, 1998, 6(2): 95-107.
18. Wethington JF. Double-blind study of benzydamine hydrochloride, a new treatment for sore throat. *Clin. Ther.*, 1985, 7(5): 641-646.
19. Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P, Luini W, Bernasconi S, Mancini F. Benzydamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, 140(2): 377-383.
20. Mangano G et al. Benzydamine Local Anesthetic Activity And Batrachotoxin Binding Sites. Italian Society of Pharmacology, 2003.
21. Тарасова Г.Д. Новые возможности использования препарата Тантум Верде в терапии хронического тонзиллита. *Фарматека*, 2007, 17: 75-79. /Tarasova GD. New prospects for Tantoum Verde in the treatment of chronic tonsillitis. *Farmateka*, 2007, 17: 75-79.
22. Гольдштейн Е.В. Тантум Верде – эффективное средство воздействия на воспалительные процессы в полости рта. *Ин-т стоматологии*, 2004, 24: 42-43. /Goldstein EV. Tantum Verde is an effective drug for influencing the inflammatory processes in the oral cavity. *In-t Stomatologii*, 2004, 24: 42-43.
23. Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, Martinez-De-Oliveira J, Fonseca AF, Mårdh PA. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000, 8(3): 124-137.
24. Морозова С.В., Митюк А.М. Принципы дифференциальной диагностики и топической терапии острых воспалительных заболеваний глотки. *РМЖ*, 2011, 8: 525-530. /Morozova SV, Mityuk AM. Principles for differential diagnosis and topical therapy of acute inflammatory diseases of the pharynx. *RMJ*, 2011, 8: 525-530.
25. Савлевич Е.Л., Дорошенко Н.Э., Славинская И.С., Фариков С.Э. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения. *Медицинский совет*, 2017, 16: 48-54. /Savlevich EL, Doroshchenko NE, Slavinskaya IS, Farikov SE. Important nuances of the inflammatory process in the oropharynx and the choice of tactics for optimal treatment. *Meditsinskiy Sovet*, 2017, 16: 48-54.
26. Kuriyama A, Aga M, Maeda H. Topical benzydamine hydrochloride for prevention of post-operative sore throat in adults undergoing tracheal intubation for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 2018, 73(3): 1-12.
27. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia-Pac. J. Clin. Oncol.*, 2015, 11(1): 22-27.
28. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2017, 25(5): 1439-1443.
29. Денисенко Р.Ю. Опыт использования препарата Тантум Верде® в послеоперационном лечении больных после тонзиллэктомии. *Новости медицины и фармации*, 2013, 471(17): 9-10. /Denisenko RYU. Experience in using Tantum Verde in the post-operative treatment of patients after tonsillectomy. *Novosti Meditsiny i Farmatsii*, 2013, 471 (17): 9-10.