

Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности

О.А. Егорова, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

Смоленский государственный медицинский университет; 214018, Россия, Смоленск, проспект Гагарина, д. 28

Резюме

Боль в горле является остро распространенной проблемой здравоохранения как в России, так и во всем мире. Это одна из частых причин обращения взрослых и детей за первичной специализированной медицинской помощью. Чрезмерное и неправильное использование антибиотиков, особенно при вирусных инфекциях дыхательных путей, таких как острый и обострение хронического тонзиллофарингита, значительно увеличивает риск развития и распространения устойчивости к антибактериальным препаратам. До 80% случаев боли в горле имеют вирусную этиологию заболевания, и, даже когда инфекция носит бактериальный характер, кроме пиогенного стрептококка, подавляющее большинство случаев не требуют назначения системной антибиотикотерапии. Тем не менее антибиотики по-прежнему часто и необоснованно назначаются для лечения боли в горле. Кроме того, местные антибиотики для лечения боли в горле широко доступны в аптечной сети без рецепта. В клинических рекомендациях по лечению острого тонзиллофарингита указано, что системная антибактериальная терапия показана пациентам с болью в горле стрептококковой этиологии. Учитывая растущую антибиотикорезистентность в мире, большое внимание уделяется именно безрецептурному лечению боли в горле, не содержащему в своем составе антибиотиков, а именно назначению местных противовоспалительных препаратов, способных предотвратить дальнейшее развитие инфекционного процесса в горле. Комбинированные местные и системные эффекты, достигаемые за счет местной доставки флурбипрофена к воспаленным тканям глотки, привели к разработке 8,75 мг флурбипрофена в ряде различных лекарственных форм (включая таблетки для рассасывания и спреи) для лечения боли в горле.

Ключевые слова: боль в горле, острый тонзиллофарингит, местная противовоспалительная терапия, флурбипрофен, НПВП, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Егорова О.А. Местная терапия боли в горле на фоне антибиотикорезистентности. *Медицинский совет.* 2022;16(8):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance

Olga A. Egorova, <https://orcid.org/0000-0002-6316-6046>, ola-egorova@yandex.ru

Smolensk State Medical University; 28, Gagarin Ave., Smolensk, 214018, Russia

Abstract

Sore throat is an acutely common health problem both in Russia and around the world as a whole. This is one of the most common reasons adults and children seek primary specialized care. The overuse and misuse of antibiotics, especially for viral infections of the respiratory tract, such as acute and exacerbation of chronic tonsillopharyngitis, greatly increases the risk of developing and spreading antibiotic resistance. Up to 80% of cases of sore throat have a viral etiology of the disease, and even when the infection is bacterial, except for pyogenic streptococcus, the vast majority of cases do not require systemic antibiotic therapy. However, antibiotics are still often and unreasonably prescribed to treat sore throats. In addition, topical antibiotics for sore throats are widely available over the counter. The clinical guidelines for the treatment of acute tonsillopharyngitis indicate that systemic antibiotic therapy is indicated for patients with sore throat of streptococcal etiology. Considering the growing antibiotic resistance in the world, much attention is paid to over-the-counter treatment of sore throat, which does not contain antibiotics in its composition, namely, the appointment of local anti-inflammatory drugs that can prevent the further development of the infectious process in the throat. The combined local and systemic effects, achieved through local delivery of flurbiprofen to the inflamed tissues in throat, have led to the development of flurbiprofen 8.75 mg in different types of dosage forms (including lozenges and sprays) to treat a sore throat.

Keywords: sore throat, acute tonsillopharyngitis, local anti-inflammatory therapy, flurbiprofen, NSAIDs, antibiotic resistance

For citation: Egorova O.A. Local therapy of sore throat against the background of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(8):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-68-76>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические заболевания глотки составляют в структуре общей заболеваемости населения до 80%. По статистике, каждый 10-й пациент на приеме у врача – это пациент с болью в горле [1]. Обычные причины боли в горле, включающие вирусные и бактериальные инфекции, характеризующиеся фарингитом и тонзиллитом, травмы глотки, вынуждают пациентов обращаться за медицинской помощью к врачам. Фарингит может быть вызван рядом других причин, включающих прием различных лекарств, наличием сопутствующих заболеваний, раздражением глотки химическими факторами окружающей среды [2]. Клинические проявления этих заболеваний (боль, кашель, дискомфорт во время разговора, лихорадка, недомогание) снижают качество жизни людей. Первоначально вирусная инфекция поражает верхние дыхательные пути (ВДП) человека, затем в зависимости от реактивности организма может развиваться бактериальная инфекция. Одним из ведущих проявлений воспаления глотки является фарингит или тонзиллофарингит (ТФ), приводящий к дискомфорту в глотке [2, 3]. Большинство случаев фарингита и ТФ, вызванных инфекцией дыхательных путей (ИДП), имеют вирусное происхождение, и лишь небольшая часть возникает в результате бактериальной инфекции [1]. Фарингит, вызванный ИДП, обычно является самоизлечивающимся состоянием и чаще всего проходит в течение 7 дней. Так, процент выздоровления пациентов с фарингитом, получавших антибиотики или плацебо, одинаков [4]. Однако боль, отек и дискомфорт, вызванные этим заболеванием, являются неприятными симптомами и могут негативно сказаться на работоспособности пациента [5].

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019) из-за быстрого и повсеместного распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом, который продолжает поражать людей и сегодня. Глобальное распространение во всем мире COVID-19 ставит вопрос о необходимости дальнейшего изучения клинических особенностей, осложнений и раннего лечения этой инфекции, что привело к значительной физической и психологической нагрузке на врачей и пациентов, а также к экономическим потерям в стране. Вероятным клинически подтвержденным симптомом случая COVID-19 является также боль в горле [6]. В настоящее время значительная часть пациентов с нетяжелыми формами заболевания лечатся дома самостоятельно без назначения медицинских работников или по рекомендации провизоров аптек, что приводит к увеличению сроков лечения, а также к оториноларингологическим осложнениям. При вирусной боли в горле антибиотики неэффективны, их использование способствует развитию антибиотикорезистентности¹. Однако отношение пациентов к боли

в горле совсем иное: пациенты не считают, что симптом боли в горле характеризуется склонностью к спонтанному выздоровлению. Также пациенты настаивают, что при ОРВИ, сопровождающейся кашлем и болью в горле, необходим прием системных антибактериальных препаратов, которые, по мнению пациентов, предотвратят развитие осложнений, будут способствовать ускоренному выздоровлению и выльчат симптомы COVID-19 [7]. Моральное давление на врача со стороны пациента является основной причиной неправильного назначения антибиотикотерапии. Рациональным в сложившейся ситуации является местное назначение пациенту лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и обезболивающим действием, способных предотвратить бактериальные осложнения острой вирусной инфекции (ОВИ), привести к выздоровлению больного, а при обострении хронических инфекций – увеличивать продолжительность безрецидивного периода [8].

БОЛЬ В ГОРЛЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ 2021 Г.

На сегодняшний день для лечащего врача выбор противовоспалительной местной или системной терапии при боли в горле, продолжительность курса лечения по-прежнему остаются произвольным процессом. Это связано с длительностью верификации возбудителя, с отсутствием бактериологического исследования в связи с загруженностью микробиологических лабораторий из-за выявления COVID-19. Экспресс-тесты по выявлению стрептококка группы А при ТФ доступны в единичных лечебных учреждениях. Большим подспорьем для врача являются клинические рекомендации (КР, Clinical Practice Guidelines) по оказанию медицинской помощи населению. Широкое внедрение КР для практикующих врачей в России началось около 20 лет назад, и в настоящее время Минздравом России проводится активная работа по законодательной регламентации разработки и применения КР [9]. КР – это систематически разрабатываемые документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам лечения, диагностики, профилактики и реабилитации пациента с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний в конкретной клинической ситуации, адресованные практикующим медицинским работникам [10].

Причина боли в горле достаточно разнообразна. В зависимости от времени проявления боль в горле классифицируется на острую и хроническую (три и более месяца) [11]. Рассмотрим тактику ведения боли в горле у пациентов в соответствии с КР [12], одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации, «Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)», утвержденными в 2021 г., кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J02, J02.0, J02.8, J02.9, J03, J03.0, J03.8, J03.9.

¹ World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. Accessed June 21, 2019. Available at: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en>.

Согласно КР, острый тонзиллофарингит (ОТФ) – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). В подавляющем большинстве случаев сочетание острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит) включает в себя термин «ОТФ». Исключение составляет фарингит у пациентов, перенесших тонзиллэктомию [12]. Основными возбудителями ОТФ являются респираторные вирусы (аденовирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус). Среди бактериальных возбудителей доказательное эпидемиологическое и клиническое значение имеет бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% – у взрослых. В 5% случаев выделяются стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*. Выделение золотистого стафилококка и пневмококка с задней стенки глотки или миндалин у пациентов с клиникой ОТФ расценивается как колонизация и не требует назначения антибактериальной терапии (АБТ) [12, 13].

Вирусная этиология ОТФ может иметь место у 30–60% взрослого и 15–40% детского населения. В соответствии с современными требованиями и КР дифференциальная диагностика вирусного и бактериального ОТФ должна проводиться с учетом клинико-эпидемиологических данных, результатов бактериологического исследования и быть направлена на выявление БГСА [12, 14]. По клинической картине однозначно отифференцировать вирусный и бактериальный ОТФ не представляется возможным. Как правило, ОТФ вирусной этиологии сопровождается катаральными симптомами (ринит, конъюнктивит). Для течения ОТ, вызванного БГСА, характерна фебрильная лихорадка, острая боль в горле, изменения при фарингоскопии (яркая гиперемия, «пылающий зев», наличие экссудата на миндалинах, петехиальная сыпь на твердом небе), отсутствие катаральных явлений [7, 11, 12].

КР и руководства рекомендуют использование шкал Центора или МакАйзека для дифференциальной диагностики вирусной и БГСА-инфекции по клинической картине заболевания [15, 16]. Оценка по шкале Центора помогает идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность стрептококкового ОТФ. Клинические данные не являются надежными критериями в дифференциальной диагностике ОТФ, вызванного БГСА и вирусами, за исключением случаев, когда выражены специфические симптомы вирусной инфекции, т. е. 0–1 балл по шкале Центора, – в этой ситуации проведение микробиологического исследования не показано. В качестве альтернативы бактериологическому культуральному методу исследования рекомендуется использование экспресс-тестов для определения антигенов стрептококка группы А в мазке с задней стенки глотки (иммунохроматографическое экспресс-исследование мазка из зева на стрептококки группы А). Лейкоцитоз, нейтрофилез, «сдвиг влево», СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин и антистрептолизин-О по КР имеют низкую диагностиче-

скую информативность [17]. Несмотря на то что высокий уровень маркеров воспаления несколько чаще отмечается при бактериальном ОТФ, он возможен и при вирусном происхождении воспаления, в то время как низкие их уровни не исключают стрептококковую этиологию. Этиология заболевания является ведущим в определении тактики терапии, принятии обоснованного решения о необходимости назначения системных антибиотиков или ограничиться применением местных противовоспалительных препаратов при отсутствии БГСА [1, 13].

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Антибиотикорезистентность (АБР) – устойчивость бактериальных возбудителей инфекций к антибиотикам – в настоящее время имеет огромное социально-экономическое значение, рассматривается как угроза национальной безопасности [1, 17, 18]. Распространение АБР существенно затрудняет выбор антибиотика и может приводить к ухудшению исходов и росту затрат на лечение инфекций. Одними из главных причин, способствующих развитию АБР, являются нерациональное использование, неправильный выбор и небезопасное комбинирование антимикробных препаратов (АМП) – в данном случае при вирусной боли в горле [19]. Зарубежные исследования показывают, что некоторые безрецептурные местные препараты для боли в горле, содержащие в своем составе грамицидин, неомицин, бацитрацин и тиротрицин, недостаточно эффективны для эрадикации бактериальных патогенов: *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Так, золотистый стафилококк был способен расти в присутствии грамицидина и бацитрацина через 24 и 144 ч соответственно при концентрациях, которые были такими же или выше, чем в имеющихся в продаже безрецептурных препаратах. Кроме того, *Staphylococcus aureus* под воздействием бацитрацина также снижал свою чувствительность к другим антибиотикам, включая гентамицин, что указывает на развитие перекрестной резистентности [20].

В 14 городах РФ с 2013 по 2018 г. был собран и протестирован 601 штамм *S. pyogenes*, выделенный при ИДП и лор-органов. Все изоляты БГСА были чувствительны к пенициллину, β-лактамам антибиотикам, ванкомицину и линезолиду. Была отмечена максимальная резистентность (15%) к препаратам тетрациклинового ряда и к макролидам (11%). Линкосамиды (клиндамицин) сохраняли активность против 98,5% выделенных штаммов. Показатель АБР *S. pyogenes*, выделенных у детей в Москве с 2013 по 2015 г., продемонстрировал, что общий уровень резистентности к макролидам составил 13%, при этом у 10 макролидрезистентных штаммов БГСА определяли механизмы устойчивости к АБП группы макролидов – линкосамидов – стрептограмин (MLS). Эти изоляты оказались устойчивыми ко всем макролидам и линкозамидам (MLS-фенотип резистентности) [21]. Предыдущие данные проекта ПеГАС за период с 1999 по 2009 г. с устойчивостью БГСА к эритроми-

цину 3% и данные исследования CERBERUS 2008–2012 гг. с уровнем резистентности к макролидам у пиогенного стрептококка 8,6% демонстрируют постепенное увеличение резистентности *S. pyogenes* за последние десять лет, что требует необходимости обоснованного назначения АБТ [21, 22].

Учитывая актуальность проблемы повсеместного роста резистентности бактериальных возбудителей к антибиотикам, обусловленной частым и в ряде случаев нерациональным назначением, пересмотр схем АБТ пациентов с ОТО и фарингитом является основной целью современных КР [7]. Местное лечение ОТО имеет целью максимально быстро облегчить симптомы заболевания [11]. Эффективность местных лекарственных средств в современной литературе ранее оспаривалась, и проблема рационального использования данной группы препаратов при лечении боли в горле оставалась дискуссионной [7, 8, 13]. Учитывая, что при вирусной и бактериальной инфекции повышается продукция медиаторов воспаления (простагландинов), ответственных за возникновение боли в горле и других патологических фарингоскопических признаков, диагностируемых при фарингите или тонзиллите, то применение локальной противовоспалительной терапии является актуальным.

В памятке, одобренной Министерством здравоохранения РФ от 25.01.2022 г., для граждан с бессимптомным или легким течением новой коронавирусной инфекции и ОРВИ указано, что при боли в горле можно применять местные средства в виде растворов для полоскания горла, таблеток для рассасывания и спреев².

В соответствии с КР по ОТО для достижения прогнозируемого клинического ответа и уменьшения нежелательных лекарственных реакций должны рекомендоваться препараты, стандартизованные по составу и содержанию веществ, имеющие доказательную базу клинической эффективности и безопасности. Одним из таких препаратов для лечения заболеваний горла в КР по ОТО указан флурбипрофен (противопоказан детям до 12 лет) (код АТХ: R02AX01), который может как входить в состав комплексных средств, так и применяться в виде монопрепаратов [11].

Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (NICE) в 2018 г. рекомендовал подходы к самолечению боли в горле, включая безрецептурные лекарства. Флурбипрофен, поступающий на фармацевтический рынок с 1999 г. и впервые лицензированный в Европейском союзе (ЕС) в 2006 г., был показан для кратковременного симптоматического облегчения боли в горле в форме таблеток для рассасывания у взрослых и детей старше 12 лет; спрей для слизистой оболочки полости рта предназначен для применения у взрослых в возрасте 18 лет и старше, за исключением России, для детей в возрасте от 12 лет и старше [23, 24].

ОБОСНОВАННОСТЬ ВЫБОРА МЕСТНОГО НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ФЛУРБИПРОФЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В ГОРЛЕ

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одно из ведущих мест для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, оказывая целенаправленное действие на воспаление, способствуя облегчению симптомов боли в горле. По фармакодинамике НПВП отличаются от других средств, применяемых при боли в горле, механизмом действия за счет подавления синтеза основных медиаторов воспаления в пораженных тканях, поэтому оказывают обезболивающее действие при боли в горле и одновременно помогают устранить местные воспалительные реакции в глотке. Преимуществами местных НПВП является непосредственное воздействие на очаг инфекции, оптимальная концентрация лекарственного препарата в очаге, отсутствие системного воздействия, меньшая вероятность развития нежелательных эффектов и более высокая скорость действия. На российском фармацевтическом рынке зарегистрировано незначительное число топических НПВП для лечения заболеваний глотки [11]. В отличие от других недостаточно изученных фармакодинамических и фармакокинетических действий лекарственных НПВП на организм человека эффективность и безопасность препарата Стрепсилс® Интенсив доказаны многочисленными клиническими исследованиями [25–30].

Активным действующим веществом препарата Стрепсилс® Интенсив является фторированное производное ибупрофена – флурбипрофен (8,75 мг). Основное анальгетическое и противовоспалительное действие препарата обусловлено ингибированием фермента циклооксигеназы и подавлением синтеза простагландинов (ПГ). Флурбипрофен проявляет не центральную, а периферическую активность [31].

Флурбипрофен – НПВП, представляет собой смешанный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ-1/ЦОГ-2) с некоторой селективностью в отношении ЦОГ-1, тем самым ингибируя синтез ПГ, которые играют ключевую роль в возникновении воспалительной реакции. Он лицензирован в форме таблеток для лечения ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая ревматоидный артрит и остеоартрит. Кроме того, его обезболивающее действие доказало свою эффективность для облегчения легкой и умеренной зубной боли и послеоперационной боли. Именно комбинированные местные и системные эффекты, достигаемые за счет местной доставки флурбипрофена к воспаленным тканям глотки, привели к разработке 8,75 мг флурбипрофена в ряде различных лекарственных форм (включая таблетки для рассасывания и спрей) для лечения боли в горле [25].

Главным и общим элементом механизма действия НПВП является угнетение синтеза ПГ из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента ЦОГ. Установ-

² Памятка для граждан о действиях в случае бессимптомного или легкого течения новой коронавирусной инфекции и острой респираторной вирусной инфекции: амбулаторное лечение КИ ОРВИ 25.01.2022. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/203/original/pamyatka_amb_covid19_250122.pdf?1643175558.

лено существование ЦОГ в нескольких формах. ЦОГ-1 (конституциональная) – изофермент, функционирующий в обычных условиях, контролирует выработку ПГ, участвующих в регуляции физиологических функций организма. ЦОГ-2 (индуцированная) участвует в синтезе ПГ при воспалении. Причем данный изофермент в нормальных условиях отсутствует, но образуется под действием некоторых тканевых факторов, связанных с воспалением [32]. Ингибированием ЦОГ-2 объясняется противовоспалительный эффект препаратов, в то время как при блокаде ЦОГ-1 возникают их побочные эффекты. ЦОГ-3 – разновидность ЦОГ-1, контролирует образование ПГ, участвующих в развитии болевой и температурной реакции. Провоспалительные ПГ способны напрямую стимулировать и вызывать десенситизацию первичных афферентных ноцицептивных волокон, и эта гипералгезия является ЦОГ-2-зависимым феноменом. Учитывая данные фармакодинамики, все большее значение для лечения состояний, сопровождающихся болью в горле, возникающих на фоне воспаления, приобретают селективные ингибиторы ЦОГ-2 [7]. Препараты этого класса оказывают значительно меньшее влияние на функции органов пищеварения и почек и потенциально более безопасны, чем неселективные НПВП, блокирующие оба вида ЦОГ [33]. Вместе с тем эффект селективных ингибиторов ЦОГ-2 проявляется медленнее, чем у классических препаратов [34]. Флурбипрофен при системном применении характеризуется широким диапазоном противовоспалительного, анальгетического действия при максимально возможной скорости наступления эффекта [35]. Эффективность наружных форм флурбипрофена в ревматологической и офтальмологической практике была подтверждена в большей степени, чем других НПВП, удовлетворяющих условиям местного воздействия на воспаление. При местном применении лечебный эффект флурбипрофена наступает быстро, а резорбция со слизистой оболочки глотки является незначительной, что не способствует появлению высоких концентраций флурбипрофена в крови и системных побочных эффектов. Нежелательное угнетение ЦОГ-1 происходит только локально [36, 37]. Этот процесс не сопровождается системными нежелательными эффектами, поэтому местное использование флурбипрофена при болях в горле является предпочтительнее системного применения любого, даже самого селективного в отношении ЦОГ-2, НПВП из-за отсутствия системных нежелательных явлений. Противовоспалительное действие флурбипрофена может быть также обусловлено торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, что предупреждает повреждение клеточных структур, уменьшением образования АТФ, снижением энергообеспечения воспалительной реакции, торможением агрегации нейтрофилов, нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления [35]. В Великобритании, США, Китае и Австралии врачам удалось снизить использование системных антибиотиков за счет применения местных противовоспалительных препаратов [18].

ФОРМА ВЫПУСКА И ДОЗЫ СТРЕПСИЛС® ИНТЕНСИВ

Препарат разрешен для медицинского применения для взрослых и детей старше 12 лет. Основными показаниями для назначения препарата Стрепсилс® Интенсив является боль в горле инфекционно-воспалительного происхождения. Флурбипрофен в дозе 8,75 мг доступен в двух лекарственных формах: в виде спрея и таблеток для рассасывания (медово-лимонные и апельсиновые), которые предлагают пациентам разные преимущества в зависимости от их потребностей. Лекарственная форма в виде спрея обеспечивает доставку флурбипрофена непосредственно в горло, что максимально увеличивает местное всасывание и мгновенно увлажняет горло. Действие начинается с первой минуты и длится до 6 ч. Лекарственная форма в виде таблеток для рассасывания растворяется в течение 5–12 мин, тем самым омывая горло и постепенно высвобождая флурбипрофен, который всасывается в полости ротоглотки. Действие таблеток начинается через 2 мин и длится до 4–6 ч. Таблетку Стрепсилс® Интенсив необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения – по 8,75 мг не более пяти раз в течение 24 ч. Спрей распыляют на заднюю стенку ротоглотки по одной дозе препарата (три нажатия на дозатор) каждые 3–6 ч, не более пяти доз в течение 24 ч. Продолжительность курса терапии таблеток и спрея не более трех дней³.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРЕПСИЛС® ИНТЕНСИВ

Безопасность и высокая эффективность препарата Стрепсилс® Интенсив были продемонстрированы в ряде клинических исследований [3, 26–30, 38–48]. Потенциальным воздействием препарата в виде таблеток для рассасывания и спрея является точка приложения на слизистую оболочку глотки, а именно доставка лекарственного вещества в очаг воспаления, тем самым облегчая боль в горле, затрудненное глотание и отек горла быстрее, чем при системной пероральной анальгезии. Быстрое облегчение симптомов происходит благодаря противовоспалительному механизму, приводящему к обезболиванию действию. Считается, что этот эффект обусловлен локальной абсорбцией, которая ранее была продемонстрирована в способности проникать в ткани глотки человека в модели *ex vivo*. Использование микроавтордиографии позволило визуально представить распределение флурбипрофена в ткани глотки трупа человека. Более высокий процент меченного радиоактивным изотопом флурбипрофена оставался в верхней трети ткани глотки, его обнаружение в нижней трети ткани (наиболее удаленной от места введения дозы) подтверждает, что он может проникать в самые глубокие слои глотки [42].

Результаты поиска в PubMed (англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций), включая MEDLINE (крупнейшая библиографическая база

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стрепсилс® Интенсив (спрей). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49859.htm.

статей по медицинским наукам), выявили 17 клинических исследований об эффективности и безопасности низких доз (8,75 мг) флурбипрофена, местно доставляемых в горло: для симптоматического лечения фарингита/ОТФ (15 исследований), а также постинтубационной и послеоперационной боли в горле (2 исследования) [43]. В десяти публикациях при остром фарингите сообщались данные о преимуществах таблеток флурбипрофена по сравнению с плацебо, в двух – данные о спрее флурбипрофена и плацебо, в двух сравнивались таблетки и спрей флурбипрофена, и в одной сообщались результаты о микрогранулах флурбипрофена и плацебо. Рассмотрим основные из них.

Рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами взрослых пациентов с болью в горле вследствие ИДП (начало $\leq$ четырех дней) было проведено в шести общественных центрах клинических исследований в Австралии и двух в Новой Зеландии. Пациенты принимали одну дозу (три нажатия) спрея флурбипрофена (249 человек) или спрей плацебо (256 человек), затем через шесть часов они могли вводить повторную дозу каждые три-шесть часов по мере необходимости в течение трех дней (максимум пять доз в день). Результаты доказали, что через пять минут после приема флурбипрофена ($p < 0,05$) значительно уменьшился дискомфорт при глотании, через 20 мин ($p < 0,01$) снизилась интенсивность боли в горле, через 30 мин ($p < 0,001$) купировался отек горла. Через два, три и шесть часов и при последующих визитах количество пациентов с болью в горле как «умеренной или сильной» было значительно меньше при применении спрея флурбипрофена по сравнению с плацебо. В течение шести часов после введения первой дозы 55,0% пациентов сообщили об умеренном облегчении боли в горле на 30 мин после приема спрея флурбипрофена по сравнению с 34,8%, которые получали плацебо. По сравнению с плацебо спрей флурбипрофена обеспечивал более выраженное снижение по сравнению с исходным уровнем тяжести болезненности в горле, затрудненного глотания, отека в горле и интенсивности боли в горле, а также значительно большее облегчение боли в горле в конце 1-го дня, через 24 ч $\pm$ 15 мин и в конце 2-го и 3-го дня. Спрей флурбипрофена быстро уменьшал симптомы и обеспечивал значительно большее облегчение до шести часов по сравнению с плацебо и в течение трех дней. По комплаентности лечения и повышения качества жизни пациентов оценка спрея флурбипрофена как положительная или выше составила 87% по сравнению с плацебо; 64,3% пациентов оценили спрей с флурбипрофеном не хуже по сравнению с плацебо. В данном исследовании также было доказано, что боль для пациентов имеет клиническое значение [29].

Предыдущие исследования с использованием гранул и пастилок флурбипрофена значительно уменьшали болезненность горла до пяти часов, интенсивность боли в горле, затрудненное глотание и отек горла на срок до четырех часов по сравнению с плацебо [27, 30]. В работах выявлена статистически достоверная разница в четырех днях в динамике уменьшения болезненности при глотании и выраженности симптомов на второй день у пациентов с флурбипрофеном [28].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением нескольких доз флурбипрофена 8,75 мг либо плацебо оценивались результаты у 373 пациентов с болью в горле, возникшей в течение 4 дней. Болезненность в горле значительно уменьшилась в течение первых 2 ч, облегчение при глотании наблюдалось во всех временных точках в интервале от 5 до 360 мин после приема первой дозы флурбипрофена по сравнению с плацебо. Уменьшение боли в горле также было очевидным через 1 мин и продолжалось не менее 6 ч. Результаты эффективности многократных доз показали уменьшение затруднения при глотании в конце 1–3-го дней и облегчение болей в горле в конце 1-го дня. Анальгетический эффект в результате постепенного высвобождения действующего вещества сохраняется в течение длительного времени – 6 ч. Ученые сделали вывод, что флурбипрофен обеспечил быстрое и эффективное облегчение боли в горле, вызванной ОРВИ, и представляет собой альтернативу местным и системным АБП [44].

Несколько исследований показали, что местное введение флурбипрофена может облегчить симптоматические боли в горле и сопутствующие симптомы в течение 1–30 мин после приема однократной дозы в зависимости от момента первой оценки [26–28, 30, 43]. Ученые сообщили, что 90% пациентов, принимавших однократно дозу флурбипрофена 8,75 мг в виде спрея или пастилок, почувствовали облегчение боли в горле (по шкале STRRS) через 1 мин после окончания приема дозы, при этом 55–59% пациентов сообщают о достаточном облегчении, т. е. установленном показателе клинически значимого эффекта, через 1 мин [26].

Определение уменьшения боли, которое является клинически важным или значимым для пациентов, может дать более интерпретируемые показатели эффективности препарата. В нескольких исследованиях оценивали «значимое» обезболивание флурбипрофеном. «Значимое» облегчение боли было достигнуто у 32% пациентов, получавших флурбипрофен, в течение 30 мин и у 66% (67/101) в течение 60 мин. Анализ подгрупп также продемонстрировал значительную эффективность флурбипрофена у пациентов с более тяжелой болью в горле; у этих пациентов о значительном облегчении сообщили 70% пациентов, получавших флурбипрофен [27, 28, 30, 43].

Научные работы продемонстрировали значительное снижение числа пациентов с симптомами ОРВИ при применении как спрея флурбипрофена, так и таблеток для рассасывания. Больше число пациентов, лечившихся флурбипрофеном, но не плацебо, сообщали об отсутствии некоторых симптомов ОРВИ (кашель, боль за грудиной, головная боль, давление в области глаз, болезненность шейных лимфоузлов, дыхание через рот, общая слабость, потеря аппетита) через 2–3 ч после приема первой дозы препарата. В частности, среди пациентов, сообщивших о кашле в начале исследования, 54% говорили об отсутствии кашля через 3 ч ($p = 0,01$) [26, 30].

Эффективность таблеток 8,75 мг флурбипрофена была подтверждена у 24% пациентов со стрептококковым ОТФ, прошедших культуральное исследование возбудителя

ангины. Значительное уменьшение боли (по шкале STPIS) при однократном приеме флурбипрофена по сравнению с плацебо наблюдалось в течение 4 ч ($p < 0,01$) у пациентов без БГСА и до 3 ч у пациентов с БГСА ($p < 0,05$). Также не было никаких существенных различий в эффектах лечения однократной дозой флурбипрофена у пациентов с БГСА по сравнению с группой без БГСА в отношении затруднения глотания или отека горла в течение 6 ч ($p > 0,0$) [49]. Многократное применение таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг в течение 24 ч способствовало уменьшению интенсивности боли горле, боли при глотании и отека глотки у больных как с БГСА, так и без стрептококковой инфекции [48]. При одновременном приеме флурбипрофена с антибиотиками (учитываются показания для АБТ) значительно быстрее купируется боль в горле и затруднение глотания по сравнению с плацебо [47].

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами по эффективности и переносимости флурбипрофена в форме таблеток для рассасывания в дозе 8,75 и 12,5 мг с плацебо в лечении пациентов с ОТФ показало статистически значимое превосходство флурбипрофена в дозе 8,75 мг в динамике снижения боли в горле (от 15 до 120 мин) и отека слизистой оболочки глотки в течение 2–6 ч ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Сделан вывод, что увеличение дозы препарата до 12,5 мг не выявило лучших статистически значимых результатов по сравнению с традиционной дозой таблетки 8,75 мг. Нежелательные лекарственные явления встречались крайне редко в виде изменения вкуса, и не было никаких существенных различий между группами ($p = 0,388$) в сравнении с плацебо [45].

В ряде исследований не было зарегистрировано существенных различий между спреем и таблетками для рассасывания флурбипрофена с точки зрения удовлетворенности пациентов лечением [26, 48].

Два клинических исследования, изучающих эффективность флурбипрофена для профилактики постинтубационной боли в горле, оценивали эффективность таблеток для рассасывания флурбипрофена для предотвращения охриплости голоса и симптомов дисфагии у пациентов после интубационного наркоза. Одна таблетка флурбипрофена, принятая за 45 мин до интубации трахеи, эффективно уменьшала тяжесть фаринголарингеальных симптомов и дисфагию у пациента по сравнению с плацебо. Точно так же дисфагия была значительно меньше в группе флурбипрофена по сравнению с плацебо через

4 ч после операции и охриплость голоса через 12 ч после операции [50, 51]. Прием флурбипрофена позволяет предотвратить возможность вторичного инфицирования раневой поверхности и развития поздних осложнений эндотрахеальной интубации [52].

Данные по безопасности флурбипрофена в дозе 8,75 мг констатируют, что препарат хорошо переносился независимо от формы; в большинстве исследований частота нежелательных явлений (НЯ), возникших во время лечения, была одинаковой в группах лечения флурбипрофеном и плацебо. НЯ, которые считались вероятно или возможно связанными с лечением, были легкими и проходящими, при этом не сообщалось о серьезных НЯ ни для одной из форм флурбипрофена 8,75 мг [27–39, 44, 45, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практические рекомендации в качестве первой линии лечения боли в горле предлагают местную симптоматическую терапию, за исключением случаев тяжелой стрептококковой инфекции или наличия факторов риска ревматической лихорадки. Доступность быстрого и эффективного симптоматического лечения является важным фактором в удовлетворении ожиданий пациентов в клиническом выздоровлении и во избежание ненужного использования антибиотиков. В большинстве случаев фарингита и ОТФ пациенты могут лечиться с помощью безрецептурных препаратов в качестве средства контроля своих болевых симптомов. Поскольку основной причиной боли в горле является воспаление, то лечение НПВП может обеспечить быстрое и длительное облегчение боли. Для того чтобы свести к минимуму потенциальный риск нежелательных явлений, рекомендуется использовать меньшую дозу НПВП, чем системная терапия. Таким препаратом с высокой доказательной базой является Стрепсилс® Интенсив (8,75 мг). Препарат хорошо переносится пациентами и может быть использован с противовоспалительной и обезболивающей целью у пациентов с заболеваниями глотки. Форма выпуска препарата – таблетки для рассасывания и спрей – удобна для применения и обеспечивает достаточный фармакологический эффект. В соответствии с КР по ОТФ флурбипрофен рекомендован пациентам как в комплексной, так и в монотерапии. 

Поступила / Received 22.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 21.03.2022

Список литературы / References

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача*. 2007;(1):58–61. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=163907>.
Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B., Izotova G.N. Tonsillopharyngitis: diagnosis and treatment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2007;(1):58–61. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=163907>.
2. Renner B., Mueller C.A., Shephard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflamm Res*. 2012;61:1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0540-9>.
3. Schachtel B., Shephard A., Schachtel E., Lorton M.B., Shea T., Aspley S. Qualities of sore throat index (QuaSTI): measuring descriptors of sore throat in a randomized, placebo-controlled trial. *Pain Manag*. 2018;(8):85–94. <https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0041>.
4. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD000023. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
5. Essack S., Bell J., Burgoyne Douglas S., Duerden M., Ther D., Shephard A. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther*. 2019;(44):829–837. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13012>.

6. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 14*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 233 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf.
7. Рязанцев С.В., Павлова С.С., Еремин С.А., Горпинич В.Д. Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2021;23(3):256–260. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200774>.
8. Тurovский А.Б., Кондрашина В.В. Симптоматическая терапия при заболеваниях глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(6):67–69. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013617>.
9. Ковалева М.Ю., Сухоруких О.А. Клинические рекомендации. История создания и развития в Российской Федерации и за рубежом. *Ремедиум*. 2019;(1-2):6–14. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-1-2-6-14>.
10. Field M.J., Lohr K.N. (eds). *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, DC: National Academy Press; 1990. 168 p. <https://doi.org/10.17226/1626>
11. Мальцева Г.С., Захарова Г.П., Артемьева Е.С., Рязанцев С.В. Патогенетические аспекты медикаментозной терапии у пациентов с болью в горле. *PMJ*. 2018;(10):54–58. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Patogeneticheskie_aspekty_medikamentoznoy_terapii_u_pacientov_s_bolyu_v_gorle.
12. Дайхес Н.А., Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Козлов Р.С., Поляков Д.П. *Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2.
13. Oliver J., Malliya Wadu E., Pierce N., Moreland N.J., Williamson D.A., Baker M.G. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>.
14. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *PMJ*. 2015;(6):307–311. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly_diagnosticski_i_lecheniya_ostryh_tonzillofaringitov.
15. Fornes Vivas R., Robledo Díaz L., Carvajal Roca E., Navarro Juanes A., Pérez Feito C. Utilidad de los criterios clínicos para el adecuado diagnóstico de la faringoamigdalitis en la urgencia pediátrica [Utility of clinical criteria for the adequate diagnosis of the pharyngoamigdalitis in the pediatric emergency service]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93:e201911061. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727872>.
16. Thai T.N., Dale A.P., Ebell M.H. Signs and symptoms of Group A versus Non-Group A strep throat: A meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(3):231–238. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmx072>.
17. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. (ред.). *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: европейские клинические рекомендации*. М.: Издательство «Пре100 Принт»; 2016. 144 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf>.
18. Hawkins O., Scott A.M., Montgomery A., Nicholas B., Mullan J., van Oijen A., Degeling C. Comparing public attitudes, knowledge, beliefs and behaviours towards antibiotics and antimicrobial resistance in Australia, United Kingdom, and Sweden (2010–2021): A systematic review, meta-analysis, and comparative policy analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0261917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261917>.
19. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Проблема антибактериальной резистентности при инфекциях ЛОР-органов: возможно ли решение? *PMJ*. 2016;(4):212–216. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Problema_antibakterialnoy_rezistentnosti_pri_infekciyah_LOR-organov_vozmogno_li_reshenie.
20. Robinson J. Antibiotic OTC treatments for sore throat could be fuelling antimicrobial resistance, researchers warn. *The Pharmaceutical Journal*. 2019;302(7924). <https://doi.org/10.1211/PJ.2019.20206417>.
21. Катосова Л.К., Лазарева А.В., Хохлова Т.А., Пonomarenko О.А., Алябьева Н.М. Распространение и механизмы устойчивости к макролидам *Streptococcus pyogenes*, выделенных у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(3–4):23–29. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/661>.
22. Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов Р.С. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):309–321. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/4/cmact-2012-t14-n4-p309/cmact-2012-t14-n4-p309.pdf>.
23. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. и др. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):217–226. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24110413>.
24. Dhand S., Evans A., Roy D., Osborne V., Townsley A., Coutinho G. et al. A Systematic Review of Flurbiprofen 8.75 mg Dose and Risk of Haemorrhagic Events. *Front Pharmacol*. 2021;12:726141. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726141>.
25. Oxford J.S., Leuwer M. Acute sore throat revisited: clinical and experimental evidence for the efficacy of over-the-counter AMC/DCBA throat lozenges. *Int J Clin Pract*. 2011;(65):524–530. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02644.x>.
26. Burova N., Bychkova V., Shephard A. Improvements in throat function and qualities of sore throat from locally applied flurbiprofen 8.75 mg in spray or lozenge format: findings from a randomized trial of patients with upper respiratory tract infection in the Russian Federation. *J Pain Res*. 2018;11:1045–1055. <https://doi.org/10.2147/JPR.S149331>.
27. Schachtel B., Aspley S., Shephard A., Shea T., Smith G., Sanner K. 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):422–428. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.001>.
28. De Looze F., Russo M., Bloch M., Montgomery B., Shephard A., DeVito R. Meaningful relief with flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection. *Pain Manag*. 2018;(8):79–83. <https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0100>.
29. De Looze F., Russo M., Bloch M., Montgomery B., Shephard A., Smith G., Aspley S. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract*. 2016;22:111–118. <https://doi.org/10.3109/13814788.2016.1145650>.

30. Schachtel B., Aspley S., Shephard A., Schachtel E., Lorton M.B., Shea T. Onset of analgesia by a topically administered flurbiprofen lozenge: a randomised controlled trial using the double stopwatch method. *Br J Pain*. 2018;12(4):208–216. <https://doi.org/10.1177/2049463718756152>.
31. Зайцев А.А., Карпов О.И. Флурбипрофен при болях в горле. *Лечащий врач*. 2003;(8):17–25. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530600>. Zaitsev A.A., Karpov O.I. Flurbiprofen for sore throat. *Lechaschi Vrach*. 2003;(8):17–25. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/08/4530600>.
32. Vane J.R., Botting R.M. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Int J Tissue React*. 1998;20(1):3–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9561441>.
33. Arcimowicz M., Samolinski B., Gotlib T., Nyckowska J. Nimesulide (Aulin) – the selective COX-2 inhibitor in the treatment of ENT diseases. *Otolaryngol Pol*. 2002;56(4):501–507. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12378813>.
34. Weckx L.L.M., Ruiz J.E., Duperly J., Martinez Mendizabal G.A., Rausis M.B.G., Piltcher S.L. et al. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomized study of celecoxib versus diclofenac. *J Int Med Res*. 2002;30(2):185–194. <https://doi.org/10.1177/147323000203000212>.
35. Davies N.M. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(2):100–114. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528020-00002>.
36. Droge M.J., van Sorge A.A., van Haeringen N.J., Quax W.J., Zaagsma J. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 mRNA in the human iris. *Ophthalmic Res*. 2003;35(3):160–163. <https://doi.org/10.1159/000070052>.
37. Fang J.-Y., Hwang T.-L., Fang C.-L., Chiu H.-C. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. *Int J Pharm*. 2003;255(1–2):153–166. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(03\)00086-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(03)00086-3).
38. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Современные возможности топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки. *Медицинский совет*. 2020;(6):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>. Ryazantsev S.B., Pavlova S.S. Modern possibilities of topical therapy of infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and pharynx. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(6):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>.
39. Turner R., Wevrett S.R., Edmunds S., Brown M.B., Atkinson R., Adegoke O. et al. Determination of the permeation and penetration of flurbiprofen into cadaveric human pharynx tissue. *Clin Pharmacol*. 2020;12:13–20. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S234227>.
40. Aspley S., Shephard A., Schachtel E., Sanner K., Savino L., Schachtel B. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg lozenge in patients with a swollen and inflamed sore throat. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(9):1529–1538. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1187119>.
41. Трубушкина Е.М., Кошель В.И. Боль в горле. Применение препарата Стрепсилс Интенсив (флурбипрофен). *ПМЖ*. 2015;(4):202–204. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_gorle_Primeneniye_preparata_Strepsils_Intensiv_flurbiprofen. Trubushkina E.M., Koshel V.I. Sore throat. The use of the drug Strepsils Intensive (flurbiprofen). *RMJ*. 2015;(4):202–204. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Boly_v_gorle_Primeneniye_preparata_Strepsils_Intensiv_flurbiprofen.
42. Turner R., Wevrett S.R., Edmunds S., Adegoke O., Kulasekaran A., Shea T. Determination of the permeation and penetration of flurbiprofen into cadaveric human pharynx tissue. *Clin Pharmacol*. 2020;12:13–20. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S234227>.
43. De Looze F., Shephard A., Smith A.B. Locally Delivered Flurbiprofen 8.75 mg for Treatment and Prevention of Sore Throat: A Narrative Review of Clinical Studies. *J Pain Res*. 2019;12:3477–3509. <https://doi.org/10.2147/JPR.S221706>.
44. Russo M., Bloch M., de Looze F., Morris C., Shephard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract*. 2013;63(607):e149–e155. <https://doi.org/10.3399/bjgp13X663118>.
45. Benrimoj S.I., Langford J.H., Christian J., Charlesworth A., Steans A. Efficacy and Tolerability of the Antiinflammatory Throat Lozenge Flurbiprofen 8.75 mg in the Treatment of Sore Throat: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Drug Invest*. 2001;21(3):183–193. <https://doi.org/10.2165/00044011-200121030-00004>.
46. Вишняков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки (результаты клинического исследования). *Consilium Medicum*. 2016;18(3):80–85. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94473>. Vishniakov V.V. Current approaches to diagnosis and treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx (the results of a clinical trial). *Consilium Medicum*. 2016;18(3):80–85. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94473>.
47. Warson N., Nimmo W.S., Christian J., Charlesworth A., Speight J., Miller K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract*. 2000;54(8):490–496. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11198725>.
48. Radkova E., Burova N., Bychkova V., DeVito R. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation. *J Pain Res*. 2017;(10):1591–1600. <https://doi.org/10.2147/jpr.s135602>.
49. Shephard A., Smith G., Aspley S., Schachtel B.P. 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*. 2015;69(1):59–71. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12536>.
50. Aydın G.B., Ergil J., Polat R., Sayın M., Akelma F.K. Comparison of Siccoral® spray, Stomatovis® gargle, and Streifen® lozenges on postoperative sore throat. *J Anesth*. 2014;28(4):494–498. <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1749-7>.
51. Uztüre N., Menda F., Bilgen S., Keskin Ö., Temur S., Köner Ö. The effect of flurbiprofen on postoperative sore throat and hoarseness after LMA-ProSeal insertion: a randomised, clinical trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2014;42(3):123–127. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2014.35693>.
52. Колесникова О.М. Лечение постинтубационной боли в горле. *Consilium Medicum*. 2015;17(3):42–45. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94239>. Kolesnikova O.M. Post-intubation treatment of sore throat. *Consilium Medicum*. 2015;17(3):42–45. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94239>.

Информация об авторе:

Егорова Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Смоленский государственный медицинский университет; 214018, Россия, Смоленск, проспект Гагарина, д. 28; заведующая детским оториноларингологическим отделением, Смоленская областная клиническая больница; 214018, Россия, Смоленск, проспект Гагарина, д. 27; ola-egorova@yandex.ru

Information about the author:

Olga A. Egorova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Smolensk State Medical University; 28, Gagarin Avenue, Smolensk, 214018, Russia; Head of the Children's Otorhinolaryngological Department, Smolensk Regional Clinical Hospital; 27, Gagarin Ave., Smolensk, 214018, Russia; ola-egorova@yandex.ru