

Рандомизированное исследование клинической сопоставимости двух форм флурбипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, проведенное в Российской Федерации (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания у пациентов с болью в горле, вызванной инфекцией верхних дыхательных путей (ИВДП).

Материал и методы: в данном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на неуступающую эффективность принимали участие взрослые пациенты с недавно появившейся умеренной или сильно выраженной болью в горле вследствие ИВДП. После рандомизации пациенты получали однократную дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея (n=218) или таблеток для рассасывания (n=222). Наличие либо отсутствие бета-гемолитического стрептококка (А или С) было подтверждено бактериальным посевом мазка из горла. Первичная конечная точка эффективности определялась как разница между значением интенсивности боли в горле (РИБ), оцененной по шкале интенсивности боли в горле (ШИБГ) в исходном состоянии и спустя 2 ч после применения препарата. Вторичные конечные точки включали РИБ ШИБГ через 1 ч (РИБ ШИБГ 1 ч) и на протяжении 2 ч (суммируемая разность в интенсивности боли (СРИБ ШИБГ) 0–2 ч), а также рейтинг удовлетворенности пациента и оценку эффективности препарата исследователем через 2 ч после применения препарата. Также оценивалась безопасность препарата, для этого проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ).

Результаты и обсуждение: уменьшение интенсивности боли в горле через 2 ч после применения препарата (РИБ ШИБГ 2 ч) практически не отличалось при применении разных форм препарата: спрей (среднеквадратичное среднее -40,51), таблетки для рассасывания (-40,10), что подтверждает неуступающую эффективность форм препарата. Не было обнаружено значимых различий между препаратом в форме спрея и таблеток для рассасывания при РИБ ШИБГ 1 ч или СРИБ ШИБГ 0–2 ч, удовлетворенность пациентов и оценка эффективности исследователем через 2 ч после применения лекарства были схожими для обеих групп. В вероятности наступления НЯ значительной разницы между двумя группами не было обнаружено. Всего в обеих группах было зарегистрировано 17 явлений, связанных с приемом препарата: они не имели интенсивных проявлений и были незначительными.

Заключение: обе формы препарата продемонстрировали сопоставимые профили эффективности и безопасности, что дает возможность рекомендовать пациентам обе формы как эффективное средство для снижения интенсивности боли в горле.

Ключевые слова: флурбипрофен, неуступающая эффективность, спрей, таблетки для рассасывания.

Для цитирования: Рандомизированное исследование клинической сопоставимости двух форм флурбипрофена 8,75 мг (спрей и таблетки для рассасывания) у пациентов с болью в горле на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, проведенное в Российской Федерации (реферат) // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 8–15.

ABSTRACT

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 (report)

Aim: to assess the efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection (URTI).

Materials and methods: this multicenter, double-blind, double-dummy, non-inferiority study randomized 440 adults with recent-onset, moderate-to-severe sore throat due to URTI to a single dose of either flurbiprofen 8.75 mg spray (n=218) or flurbiprofen 8.75 mg lozenge (n=222). The presence or absence of beta-hemolytic streptococci (A or C) was confirmed by culture tests (throat swab). The primary efficacy end point was the difference from baseline to 2 hours post-dose in sore throat pain intensity scale (STPIS pain intensity difference [PID] 2h). Secondary end points included STPIS PID at 1 hour (STPIS PID 1h) and over 2 hours (STPIS sum of sore throat pain intensity differences [SPID] 0–2h) and ratings of patient satisfaction and investigator assessment of drug efficacy at 2 hours. Safety (adverse events [AEs]) was also assessed.

Results and Discussion: reductions in sore throat pain intensity at 2 hours (STPIS PID 2h) were similar for spray (least square mean -40.51) and lozenge (-40.10) with non-inferiority demonstrated. There was no significant difference between spray and lozenge in STPIS PID 1h or STPIS SPID 0–2h, and patient satisfaction and investigators' assessment of efficacy at 2 hours were

similar for both groups. There were no significant differences in AEs between the two groups, with 17 drug-related events across both groups, all being mild and none being serious.

Conclusion: *both formulations demonstrated comparable efficacy and safety profiles and provide patients with two different treatment formats to choose from for effective symptomatic relief of sore throat, depending on their preference.*

Key words: *flurbiprofen, non-inferiority, spray, lozenge.*

For citation: *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 (report) // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 8–15.*

ВВЕДЕНИЕ

Фарингит — это воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки, вызванное инфекцией верхних дыхательных путей (ИВДП), в том числе и обычной простудой [1–4]. Хотя болезненное, острое воспаление горла в большинстве случаев проходит в течение 3–7 дней даже в отсутствие лечения, дискомфорт, сопровождающий боль в горле, может существенно снизить качество жизни и повлиять на ежедневную деятельность пациента [5]. Кроме того, фарингит является одной из наиболее частых причин первичного обращения к врачу [1, 3, 6–9].

Лишь небольшая часть (около 10%) случаев фарингита вызываются бактериальной инфекцией, чаще всего бета-гемолитическим стрептококком группы А [1] и, реже, бета-гемолитическим стрептококком группы С [2]. Основная часть случаев фарингита связана с вирусной инфекцией. Большое количество пациентов, однако, обращаются к врачу с просьбой выписать им антибиотики и часто действительно получают такой рецепт [7, 11–13]. В некоторых случаях применение антибиотиков может быть оправданно, но в большинстве случаев острого фарингита их эффективность мала, а применение не всегда ведет к быстрому облегчению состояния даже при наличии бактериальной инфекции [7, 14]. Нецелесообразное применение антибиотиков вносит свой вклад в актуальную на сегодняшний день проблему роста антибиотикорезистентности [13, 15]. Более того, было выдвинуто предположение, что пациенты, обращаясь к доктору с просьбой выписать им антибиотики, на самом деле надеются на быстрое избавление от болевых ощущений [12]. Таким образом, приведенные здесь данные свидетельствуют о том, что даже в тех случаях, в которых применение антибиотика оправданно и целесообразно, пациент по-прежнему нуждается в лекарственном средстве, которое быстро и эффективно избавит его от острой боли в горле [3].

Препараты местного действия, такие как таблетки для рассасывания и спреи, подходят для симптоматического лечения фарингита, поскольку воздействуют непосредственно на очаг боли и воспаления. Если сравнивать с препаратами системного действия, то препараты местного действия обладают гораздо меньшим риском токсичности [16]. Применяя таблетки для рассасывания, можно добиться высокой концентрации действующего вещества в ротовой полости и горле, тогда как применение спрея позволяет быстро доставить действующее вещество к очагу воспаления на задней стенке глотки [16, 17]. Флурбипрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с доказанной анальгезирующей и противовоспалительной эффективностью [18, 19]. Было установлено, что таблетки для рассасывания с содержанием флурбипрофена 8,75 мг безопасно и эффективно облегчают симптомы боли в горле [3, 20–24]. Они принадлежат к группе безрецептурных (ОТС — от англ. over the counter) препаратов во многих странах мира и являются единственной зарегистриро-

ванной в России формой флурбипрофена. Недавно была создана инновационная форма флурбипрофена: спрей с содержанием действующего вещества 8,75 мг, что дало пациентам возможность выбирать для быстрого облегчения симптомов фарингита наиболее оптимальный вариант [17]. Уже в первом проведенном исследовании флурбипрофена в форме спрея с концентрацией действующего вещества 8,75 мг были выявлены хорошая переносимость препарата и быстрое длительное облегчение симптомов фарингита, в первую очередь снижение интенсивности боли [17].

Основной целью данного рандомизированного исследования было оценить эффективность флурбипрофена с концентрацией действующего вещества 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания у пациентов с болью в горле, вызванной ИВДП. Оценка лечения проводилась в группе в целом, а также отдельно в подгруппах пациентов с положительным и отрицательным результатом теста на наличие бета-гемолитического стрептококка (А или С).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное мультицентровое рандомизированное (1:1) двойное слепое плацебо-контролируемое, с активным контролем и параллельными группами исследование с однократным введением препарата было проведено в 16 российских научно-исследовательских центрах в период между 28 ноября 2014 и 14 ноября 2015 г. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями руководств по надлежащей клинической практике, а также в соответствии со всеми действующими российскими рекомендациями. Исследование было одобрено Комитетом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации и независимыми комитетами по этике, действующими при каждом из научно-исследовательских центров. От всех пациентов, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие.

ПАЦИЕНТЫ

Участниками исследования стали взрослые пациенты научно-исследовательских центров в возрасте от 18 до 75 лет, с жалобами на боль в горле вследствие ИВДП, у которых симптомы появились в течение 4 дней до обращения в центр. Пациенты были включены в исследование, если они оценивали интенсивность боли как умеренную или сильную по шкале интенсивности боли в горле (ШИБГ), если у них был выявлен по опроснику ИВДП хотя бы один из симптомов, сопутствующих ИВДП, а исходные данные по раздельным шкалам оценки были следующие: по ШИБГ боль определялась на отметке ≥ 66 мм, по шкале трудностей при глотании (ШТГ) — на отметке ≥ 50 , а ощущение отека гортани по шкале отека глотки (ШОГ) — на отметке ≥ 33 мм. Для подтверждения диагноза терапевтом использовалась оценка тонзиллофарингита (ОТФ) — диагноз считался подтвержденным у пациентов, набравших 5 и более баллов.

Критериями исключения были: наличие аллергии или гиперчувствительности к флурбипрофену или другим НПВП; наличие гнойных язв на миндалинах; дыхание через рот из-за заложенности носа; температура тела (измеренная орально) выше 38,0° С; сильный кашель; использование лекарственных сосательных леденцов, таблеток для рассасывания, спреев, леденцов от кашля либо других продуктов со смягчающими свойствами, например, карамелек, в течение последнего часа до проведения исследования; прием анальгетиков/антипиретиков быстрого действия или противоотечных и отхаркивающих препаратов в течение 4 ч до проведения исследования; прием анальгетиков/антипиретиков с отложенным действием в течение 12 ч до начала исследования; наличие любого заболевания, при котором дыхание затруднено (например, бронхопневмонии).

ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух терапевтических групп: группу с тестируемым препаратом (флурбипрофен 8,75 мг в форме спрея) или группу с контрольным препаратом (флурбипрофен 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания). Каждый пациент получил уникальный номер, и исследуемый препарат был случайным образом распределен среди данной последовательности номеров. Поскольку тестируемый и контрольный препараты имели разные формы, в исследовании применили двойной слепой метод: в соответствии с рандомизацией пациенты получали разовую дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея и 1 плацебо-таблетку для рассасывания либо 1 таблетку для рассасывания с 8,75 мг флурбипрофена и разовую дозу плацебо-спрея. Внутри каждой терапевтической группы для исключения возможных эффектов очередности применения препаратов также был случайным образом определен порядок применения спрея и таблетки для рассасывания (1:1). Ни пациенты, ни исследователи не знали, какой из препаратов являлся плацебо. Дозу препаратов пациенты получали от медицинского персонала, задействованного в исследовании. После получения первого препарата (если это таблетки для рассасывания, то после окончательного рассасывания) следовал 10-минутный интервал перед применением следующего препарата. Пациент получал от персонала разъяснения, как рассасывать таблетку: не жевать, не разгрызать и не проглатывать до полного растворения, а «прокатывать» ее по всей ротовой полости во время рассасывания, не ограничиваться какой-либо одной частью ротовой полости. Спрей применяли следующим образом: пациента просили открыть рот и затем в глотку впрыскивали единичную дозу флурбипрофена 8,75 мг (что составляет три впрыскивания). Пациентов просили воздержаться от приема пищи или жидкости в течение последующих 2-х ч. Чтобы дать возможность пациенту принять участие в исследовании в случае, если он принимал недопустимые препараты (пастилки для горла или карамельки), был определен период вымывания препарата до начального скрининга. Продолжительность периода вымывания определялась типом недопустимой терапии. Также пациент не был включен в исследование, если после периода вымывания состояние остро-го воспаления горла сохранялось у него на протяжении более 4-х дней. Все препараты для исследования были предоставлены компанией Reckitt Benckiser (Hull, Великобритания).

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

В качестве отправной точки от каждого пациента была получена история болезни, и каждый пациент прошел ме-

дицинское обследование (включая оценку симптомов тонзиллофарингита и терапевтическую оценку фарингеального воспаления). У каждого пациента были взяты мазки из горла для посева на наличие бета-гемолитического стрептококка (А или С); анализ был выполнен в центральной лаборатории компании «Инвитро» (Москва, Россия). На протяжении всего исследования пациенты оценивали интенсивность боли в горле по шкале ШИБГ, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) длиной 100 мм, где отметке «0» соответствует «отсутствие боли», а «100» — «сильная боль». Оценку по ШИБГ проводили в начале исследования, спустя 60 мин и 120±5 мин после введения дозы препарата. Также спустя 120±5 мин после введения препарата оценивалась удовлетворенность пациента по Шкале удовлетворенности пациента и определялась Клиническая оценка эффективности препарата терапевтом (КОЭПТ). Для оценки удовлетворенности пациент выбирал соответствующую отметку на шкале из 7 пунктов (крайне неудовлетворен, очень неудовлетворен, немного неудовлетворен, неудовлетворен, удовлетворен, очень удовлетворен, чрезвычайно удовлетворен). Для оценки клинической эффективности препарата исследователи пользовались шкалой из 5 категорий (плохая эффективность, достаточная, хорошая, очень хорошая, отличная). Все связанные с применением препаратов нежелательные явления (НЯ) регистрировались во время исследования согласно медицинскому справочнику для регламентации деятельности (MedDRA). По завершении периода длительностью 120 мин, в течение которого пациенты находились под наблюдением, они получали стандартные рекомендации по лечению боли в горле при ИВДП. Затем в течение 3 дней персонал, принимавший участие в исследовании, связывался с пациентами по телефону для сбора данных о сопутствующем лечении и о возможных НЯ после введения исследуемого препарата.

В ходе данного исследования проверялась гипотеза, что препарат флурбипрофена с концентрацией 8,75 мг в форме спрея является не менее эффективным, чем таблетки для рассасывания флурбипрофена с концентрацией 8,75 мг при лечении пациентов с болью в горле при ИВДП. С помощью статистических методов было определено, что размер выборки должен быть равен 220 пациентам.

ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

В качестве первичных конечных точек эффективности была определена разница между исходным значением интенсивности боли в горле по ШИБГ и интенсивностью боли спустя 2 ч после применения препарата. Основными вторичными конечными точками были определены: разница между значением интенсивности боли в горле по ШИБГ через 1 ч после приема препарата, сумма разностей интенсивности боли в горле за 2-часовой период (СРИБ ШИБГ) и изменение интенсивности боли в горле у пациентов со стрептококковой инфекцией и без нее (бета-гемолитический стрептококк А или С). Также было проведено сравнение между группами пациентов по количеству набранных баллов по шкалам удовлетворенности пациента и оценки клинической эффективности терапевтом спустя 2 ч после приема препарата.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для первичных конечных точек эффективности (РИБ ШИБГ 2 ч) было проведено сравнение средних значений РИБ ШИБГ 1 ч и СРИБ ШИБГ 0–2 ч, полученных методом наименьших квадратов и среднеквадратичного отклонения между группами пациентов. Была использована модель смешан-

Таблица 1. Характеристика пациентов исследования

Данные		Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=205)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=212)	Всего (n=417)
Возраст (лет)	Среднее ± стандартное отклонение, Min; Max	41,4±14,5 18; 75	41,7±14,5 18; 74	41,5±14,5 18; 75
Пол	Мужской, n (%) Женский, n (%)	81 (39,5) 124 (60,5)	90 (42,5) 122 (57,5)	171 (41,0) 246 (59,0)
Исходные значения ШИБГ (мм)	Среднее ± стандартное отклонение, Min; Max	78,9±7,78 66; 100	79,4±7,68 67; 100	78,9±7,78 66; 100
Позитивный тест на бета-гемолитический стрептококк (А или С)*	n (%)	13 (6,5) ^a	9 (4,3) ^b	22 (5,4) ^c

Примечание: * подтверждено бактериальным посевом мазка из горла для 201 (a), 210 (b), 411 (c) пациентов. Кроме того, было выявлено еще трое пациентов с позитивным тестом на бета-гемолитический стрептококк (А или С), которые были исключены из исследования, поскольку для них отсутствуют исходные данные и данные наблюдений.

ного ковариационного анализа (ANCOVA). Неуступающая эффективность флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея считалась доказанной, если 95% двусторонний доверительный интервал (95% ДИ) для разницы средних значений, полученных методом наименьших квадратов, был выше определенного значения для неуступающей эффективности -6 мм. Удовлетворенность пациента терапией (Шкала удовлетворенности пациента) и оценка клинической эффективности терапевтом (ОКЭТ) через 2 ч после приема препарата анализировались с использованием U-критерия Манна — Уитни. Также были построены порядковые логистические регрессионные модели, использующие в качестве независимой переменной исходные значения ШИБГ, группу и последовательность терапии в качестве постоянных факторов, а центр — в качестве случайного фактора. Анализ безопасности включал всех пациентов, принимавших исследуемый препарат, и наступление связанных с приемом препарата НЯ сравнивалось между двумя группами с помощью точного критерия Фишера. Все статистические критерии являлись двусторонними, уровень значимости составлял 5%, ДИ для разности непрерывных параметров при сравнении между группами составил 95%. Эффективность оценивалась как в ходе полного статистического анализа (ПСА), основанного на принципе первоначального назначения терапии (ИТТ-анализ), так и в ходе анализа данных пациентов, прошедших лечение (РР-анализ). Поскольку данное исследование является исследованием на неуступающую эффективность, в качестве основного был принят анализ данных пациентов, прошедших лечение (РР-анализ). Анализ безопасности, охватывающий тех, кто принимал исследуемый препарат, использовался для оценки данных безопасности, демографических и исходных параметров, а также параметров лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ПАЦИЕНТЫ

Первоначальный отбор прошел 441 пациент, из них 440 были включены в исследование (флурбипрофен 8,75 мг спрей, n=218; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания, n=222). Один из пациентов был исключен из исследования (флурбипрофен 8,75 мг спрей) вследствие нарушения протокола, данные по нему так же не были включены в анализ эффективности, ПСА и РР-анализ, поскольку все остальные данные, кроме исход-

ных, для него отсутствовали. ПСА, таким образом, охватил 439 пациентов (спрей — n=217; таблетки для рассасывания — n=22), РР-анализ включал 417 пациентов (спрей — n=205; таблетки для рассасывания — n=212). Обе группы в РР-анализе и ПСА были сбалансированы по демографическим и исходным параметрам (табл. 1). Результаты бактериального посева на стрептококк показали, что процент

Таблица 2. Разница в интенсивности боли в горле по шкале ШИБГ между исходными данными и спустя 2 ч после приема препарата (ШИБГ РИБ 2 ч)

РИБ ШИБГ 2 ч	Флурбипрофен 8,75 мг спрей	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания
Исходные данные пациентов (n=417), n	205	212
Среднее ± стандартное отклонение	-40,7±21,64	-40,3 ±22,27
Min, Max	-94; 1	-94; 5
Среднеквадратичное среднее (95% ДИ)	-40,51 (-47,57, -33,45)	-40,10 (-47,12, -33,09)
Таблетки для рассасывания в сравнении со спреем — разница между средними значениями, полученными методом наименьших квадратов (95% ДИ)	0,41 (-3,20, 4,01)	
p-значение	0,8245	
ПСА (n=439), n	217	222
Среднее ± стандартное отклонение	-40,3±21,66	-40,6 ±22,40
Min; Max	-94; 1	-94; 5
Среднеквадратичное среднее (95% ДИ)	-40,58 (-47,47, -33,68)	-40,40 (-47,26, -33,54)
Таблетки для рассасывания в сравнении со спреем — разница между средними значениями, полученными методом наименьших квадратов (95% ДИ)	0,18 (-3,37, 3,73)	
p-значение	0,9217	

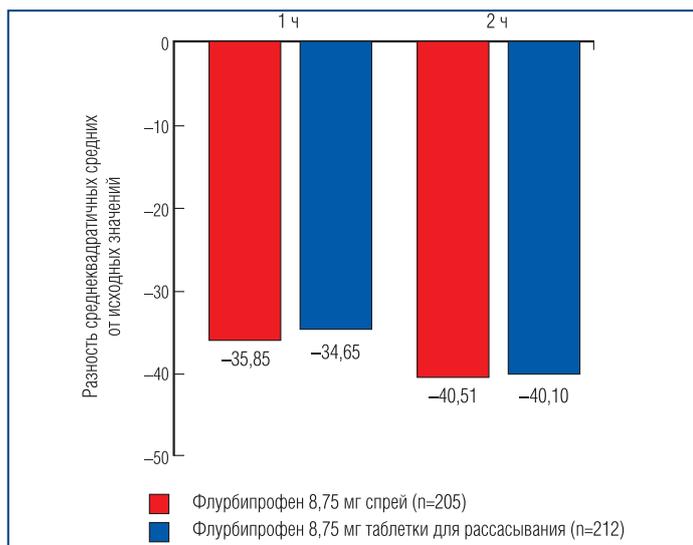


Рис. 1. Уменьшение интенсивности боли в горле у пациентов через 1 ч (ШИБГ РИБ 1 ч) и 2 ч (ШИБГ РИБ 2 ч) после приема препарата (n=417)

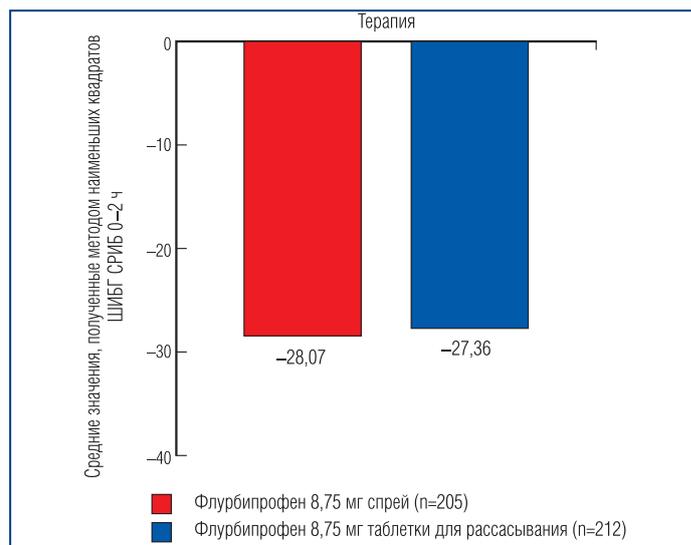


Рис. 2. Суммируемая разность интенсивности боли в горле через 2 ч после приема препарата (ШИБГ СРИБ 0–2 ч) (PP-анализ, n=417)

пациентов с положительным результатом теста на бета-гемолитический стрептококк А или С в обеих группах примерно одинаков (табл. 1).

Первичные конечные точки

В PP-анализе было установлено, что уменьшение интенсивности боли в горле от исходной отметки до отметки 2 ч после приема препарата (РИБ ШИБГ 2 ч) было схожим у пациентов обеих групп (в группе с терапией препаратом в форме спрея и в форме таблетки для рассасывания, $p=0,82$ (табл. 2, рис. 1). Такие же результаты были получены при ПСА (табл. 2). Как в PP-анализе, так и в ПСА была выявлена неуступающая эффективность спрея по сравнению с эффективностью таблетки для рассасывания.

Вторичные конечные точки: РИБ ШИБГ 1 ч, СРИБ ШИБГ 0–2 ч, ШИБГ при наличии стрептококковой инфекции

При PP-анализе было установлено, что уменьшение среднеквадратичных средних [95% ДИ] было сходным для РИБ ШИБГ 1 ч для группы с терапией флурбипрофеном 8,75 в форме спрея (-35,85 [-41,79, -29,90] мм) и флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания (-34,65 [-40,55, -28,74] мм) (рис. 2). Похожие результаты наблюдались для ПСА (спрей -35,95 [-41,85, -30,05] мм; таблетки для рассасывания -34,83 [-40,70, -28,96] мм). Разница в данных анализов между группами была незначительной как для PP-анализа ($p=0,4597$), так и для ПСА ($p=0,4784$). В PP-анализе СРИБ ШИБГ 0–2 ч составила -28,07 [-32,34, -23,80 мм] и -27,36 [-31,60, -23,12 мм] для группы с терапией препаратом в форме спрея и в форме таблеток для рассасывания (рис. 2). Соответствующие результаты для ПСА составили -28,14 [-32,36, -23,91 мм] в группе спрея и -27,52 [-31,72, -23,31 мм] в группе таблеток для рассасывания. Разница среднеквадратичных отклонений в СРИБ ШИБГ 0–2 ч между двумя группами была незначительной (PP-анализ, $p=0,5469$; ПСА, $p=0,5901$).

Кроме того, среднее изменение в ШИБГ за 2 ч (РИБ ШИБГ 2 ч) после приема препарата (\pm стандартное отклонение, СО) было сходным для пациентов с положитель-

ным результатом теста на бета-гемолитический стрептококк (А или С) при PP-анализе (флурбипрофен 8,75 мг спрей -36,5 [20,89] мм; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания -44,2 [24,83] мм) и для пациентов с отрицательным результатом теста (флурбипрофен 8,75 мг спрей -41,1 [21,84] мм; флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания -40,1 [22,28] мм). Похожие результаты были получены и в ходе ПСА.

Вторичные конечные точки: РЕЙТИНГ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТЕРАПИЕЙ

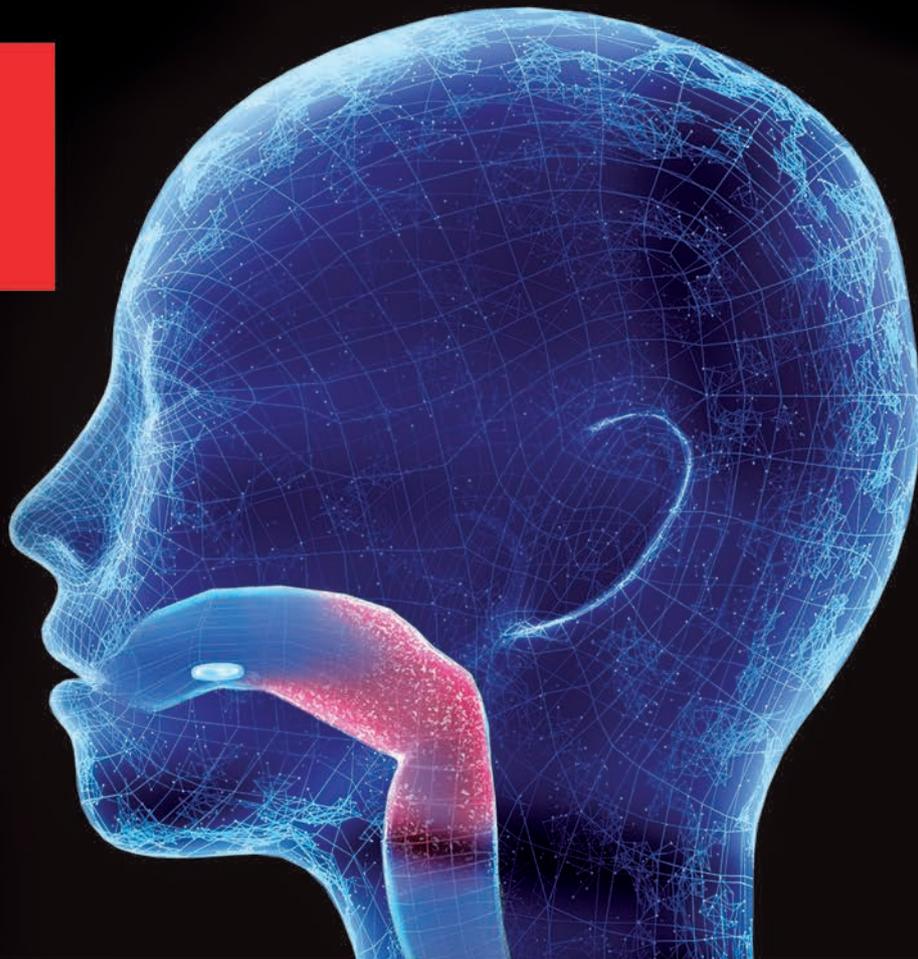
Не было отмечено какой-либо серьезной разницы в удовлетворенности пациентов терапией спустя 2 ч после приема препарата в разных группах (PP-анализ, $p=0,1609$; ПСА, $p=0,1802$).

Около 89% и 84% пациентов в группах с терапией спреем и таблетками для рассасывания описывали свои ощущения от лечения как «удовлетворены», «очень удовлетворены», «чрезвычайно удовлетворены» назначенным препаратом (согласно PP-анализу и ПСА). Также не было установлено какой-либо значимой разницы в оценке терапевтом клинической эффективности (ОТКЭ) спустя 2 ч после приема препарата (PP-анализ, $p=0,2053$; ПСА, $p=0,2390$). Эффективность была оценена как «хорошая», «очень хорошая», «отличная» у 86% и 79% пациентов в группах, использовавших спрей и таблетки для рассасывания соответственно (при PP-анализе и ПСА).

БЕЗОПАСНОСТЬ

Вероятность наступления НЯ практически не различалась для обеих групп (табл. 3). Процент пациентов, которые сообщили о наступлении хотя бы одного НЯ во время исследования, составил 44% для группы с флурбипрофеном 8,75 мг в форме спрея и 35,6% для группы с флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания ($p=0,0796$); большинство НЯ можно отнести к незначительным по интенсивности проявлениям. О серьезных НЯ не сообщалось (табл. 3). Наиболее распространенными НЯ являлись раздражение в глотке, слабость, сонливость и головная боль (табл. 4). Небольшое количество пациентов (4,1% и 1,8% в группе с терапией флурбипрофеном 8,75 мг в форме спрея и таблеток

**УНИКАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ***



**Содержит активное вещество –
флурбипрофен**



- Оказывает местное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Уменьшает отек, затруднение при глотании, боль и ощущение раздражения в горле
- Успокаивающее действие начинается со 2-й минуты и продолжается до 4-х часов

*Стрепсилс® Интенсив – единственный препарат с флурбипрофеном в форме таблеток для рассасывания на российском рынке.

По данным ООО «Ай Эм Эс Хэлс», сентябрь 2017.

Представитель в России ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., 4. Тел: 8-800-200-82-20. РУ ЛСР-№ 000884/09 Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Дата выхода рекламы: ноябрь 2017 г. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению препарата Стрепсилс® Интенсив, таблетки для рассасывания [медово-лимонные]. На правах рекламы.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Представляя данную информацию, «ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам.

Таблица 3. Данные по нежелательным явлениям, зарегистрированным в ходе исследования (анализ безопасности)

Количество пациентов с НЯ	Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=218)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=222)	Всего (n=440)
Отсутствие НЯ	156	130	286
≥ 1 НЯ, n (%)	96 (44,0)	79 (35,6)	175 (39,8)
Незначительные	94 (43,1)	78 (35,1)	172 (39,1)
Умеренные	2 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)
Серьезные	0 (0)	0 (0)	0 (0)
НЯ, которые определено, вероятно, или предположительно связаны с исследуемым препаратом, n (%)	9 (4,1)	4 (1,8)	13 (3)

для рассасывания соответственно) сообщили о НЯ, которые можно было с разной долей вероятности (определенно, весьма вероятно или возможно) отнести к НЯ, вызванным терапией.

В группе препарата в форме спрея было зарегистрировано 11 НЯ, имеющих отношение к вышеназванной терапии: раздражение глотки (n=5), диспепсия (n=3), дискомфорт, кашель и икота (по 1 случаю каждого). В группе с терапией флурбипрофеном 8,75 мг в форме таблеток для рассасывания было зарегистрировано 6 НЯ: глоссодиния (n=2), тахикардия, диспепсия, гипестезия и сонливость (по 1 случаю каждого). Все имеющие отношение к терапии случаи НЯ имели малую интенсивность проявлений. Все

Таблица 4. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом данных препаратов (анализ безопасности)

Нежелательные явления	Флурбипрофен 8,75 мг спрей (n=218)	Флурбипрофен 8,75 мг таблетки для рассасывания (n=222)	Всего (n=440)
Раздражение в горле	53 (24,3)	32 (14,4)	85 (19,3)
Астения	15 (6,9)	12 (5,4)	27 (6,1)
Сонливость	10 (4,6)	11 (5,0)	21 (4,8)
Головная боль	10 (4,6)	7 (3,2)	17 (3,9)
Гипергидроз	6 (2,8)	8 (3,6)	14 (3,2)
Миалгия	7 (3,2)	4 (1,8)	11 (2,5)
Головокружение	4 (1,8)	6 (2,7)	10 (2,3)
Повышенная температура	4 (1,8)	4 (1,8)	8 (1,8)
Дискомфорт в ухе	5 (2,3)	2 (0,9)	7 (1,6)
Снижение аппетита	3 (1,4)	4 (1,8)	7 (1,6)
Кашель вследствие раздражения верхних дыхательных путей	5 (2,3)	1 (0,5)	6 (1,4)
Кашель	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (1,4)
Болезненность лимфатических узлов	2 (0,9)	3 (1,4)	5 (1,1)
Озноб	4 (1,8)	1 (0,5)	5 (1,1)
Диспепсия	3 (1,4)	1 (0,5)	4 (0,9)
Чихание	1 (0,5)	3 (1,4)	4 (0,9)

зарегистрированные в данном исследовании НЯ полностью согласуются с имеющимися данными о профиле безопасности и переносимости флурбипрофена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное рандомизированное двойное слепое исследование с однократным введением препарата показало, что при лечении боли в горле, возникшей вследствие ИВДП, спрей с содержанием флурбипрофена 8,75 мг не уступает по эффективности таблеткам для рассасывания с содержанием флурбипрофена 8,75 мг, что было доказано как РР-анализом, так и ПСА для первичной конечной точки (РИБ ШИБГ 2 ч). Обе формы препарата также продемонстрировали сравнимые профили эффективности для ключевых вторичных конечных точек (РИБ ШИБГ 1 ч и СРИБ ШИБГ 0–2 ч), также обе формы препарата оказались эффективными в лечении пациентов со стрептококковой инфекцией (стрептококк А или С). Спустя 2 ч после введения препарата большинство пациентов были по меньшей мере «удовлетворены» терапией, и большинство терапевтов высоко оценило эффективность препарата, не отдавая предпочтения той или иной лекарственной форме. При оценке безопасности обеих форм препарата были продемонстрированы сравнимые и надежные профили безопасности.

Данное исследование показало, что как таблетки, так и спрей с флурбипрофеном 8,75 мг являются одинаково эффективными для снижения интенсивности боли в горле у пациентов с ИВДП. Наличие двух разных форм препарата дает пациентам возможность выбора в зависимости от их предпочтений. Пациентов, например, может привлечь смягчающее действие таблеток для рассасывания или удобство применения спрея. К преимуществам спрея можно отнести быструю доставку всей дозы препарата непосредственно к источнику боли на задней стенке глотки, тогда как для растворения таблетки во рту и получения полной дозы препарата необходимо от 3 до 5 мин [25]. Выбор пациентом формы препарата может также зависеть от времени суток.

Результаты проведенного во время исследования посева на бета-гемолитический стрептококк (А или С) показали, что лишь у небольшой части пациентов заболевание было вызвано этой инфекцией. Данный факт свидетельствует о том, что назначение антибиотиков было бы для большинства пациентов неправильным. И многие из тех, кто обращается к доктору с просьбой выписать им антибиотики, на самом деле хотят быстрее избавиться от боли [12]. Но, как показали результаты систематического обзора, применение антибиотиков оказывало весьма слабое влияние на облегчение боли в горле [14]. В отличие от антибиотиков очень эффективными для симптоматического лечения оказались анальгетики и НПВС — на 93% более эффективны, чем плацебо [14]. Учитывая проблему возрастающей антибиотикорезистентности микроорганизмов, возможно, лучшей альтернативой антибиотикам для облегчения боли в горле станет симптоматическое лечение неантибиотическими препаратами [26]. Примечательно, что в нашем исследовании обе формы препарата флурбипрофена 8,75 мг значительно снижали интенсивность боли в горле независимо от наличия у пациентов бета-гемолитического стрептококка (А или С). Таким образом, обе формы препарата можно рекомендовать в качестве средства первой линии для пациентов с острой болью в горле, вызванной воспалением, при отсутствии каких-либо признаков, указывающих на более серьезное заболевание [9]. Даже в тех случаях, когда применение антибиотиков оправ-

данно, флурбипрофен в форме спрея или таблеток для рассасывания можно рекомендовать в качестве средства, дополняющего антибиотикотерапию и эффективно избавляющего от боли и других симптомов воспаления [24].

Полученные нами данные подтверждают результаты других исследований, в которых установлено, что флурбипрофен 8,75 мг эффективно избавляет от боли в горле, вызванной ИВДП, в форме как таблеток для рассасывания [20–24], так и спрея [17]. В предыдущих исследованиях действие флурбипрофена в форме таблеток для рассасывания или спрея сравнивалось с действием плацебо. Насколько нам известно, данное исследование является первым и единственным, в котором проводится сравнение двух лекарственных форм флурбипрофена у одной популяции пациентов. Хотя для определения неуступающей эффективности в данном исследовании эффективность препарата определялась спустя максимум 2 ч после применения, предыдущие исследования показали, что обе формы препарата способны избавить от боли на срок до 6 ч после использования [3, 17]. Это дает пациенту возможность быстро возобновить обычную активную деятельность и избавляет от необходимости частого повторного применения препарата [17].

Набор пациентов для данного исследования осуществлялся в поликлиниках, аптеках, по объявлениям, поэтому выборка пациентов являлась достаточно репрезентативной для реальной врачебной практики [17], и пациенты демонстрировали все разнообразие симптомов. Поскольку две формы препарата различаются между собой, данный фактор можно считать двойным маскированием: пациент рандомизированно

получал либо дозу флурбипрофена 8,75 мг в форме спрея и 1 таблетку-плацебо, либо 1 таблетку для рассасывания флурбипрофена 8,75 мг и 1 дозу спрея-плацебо. Результаты показали, что последовательность применения препаратов не имела значения и, соответственно, не влияла на результаты исследования в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флурбипрофен 8,75 мг в форме спрея или таблеток для рассасывания эффективно избавляет от боли в горле при воспалении, вызванном ИВДП. Было доказано, что спрей не уступает в эффективности таблеткам для рассасывания, и обе формы препарата показали сопоставимые профили эффективности и безопасности. Наличие двух лекарственных форм дает пациентам возможность выбора эффективного симптоматического лечения в зависимости от личных предпочтений.

Реферат подготовлен по материалам статьи: Radkova E., Burova N., Bychkova V., DeVito R. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as 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. Vol. 10. P. 1591–1600.

Литература

1. Worrall G.J. Acute sore throat // Can. Fam. Physician 2007. Vol. 53 (11). P. 1961–1962.
2. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C., Grigoryan L., et al. Guideline for the management of acute sore throat // Clin Microbiol Infect. 2012. Vol. 18. (suppl 1) P. 1–28.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФОРУМ 18

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

СОВМЕСТНО С

**XXI СЪЕЗДОМ ОБЩЕСТВА
ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ
РОССИИ (РОЭХ)**

**ПЕРВЫМ СЪЕЗДОМ РОССИЙСКОЙ
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (РАСХИ)**

CONGRESS.SURGEONS.RU/FORUM-2018

По вопросам участия Вы можете обращаться:

Ольга Ткаченко

Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 194

E-mail: surgery_forum2018@ctogroup.ru

**03-06
АПРЕЛЯ
2018**

**МОСКВА,
ГОСТИНИЦА
«КОСМОС»**