Вестник оториноларингологии
2019, Т. 84, №6, с. 112-117
https://doi.org/10.17116/otorino201984061112

Vestnik Otorinolaringologii
2019, vol. 84, №6, pp. 112-117
https://doi.org/10.17116/otorino201984061112

Эффективность топических препаратов в лечении больных острыми воспалительными заболеваниями глотки

© Д.м.н., зав. каф., проф. В.М. СВИСТУШКИН*, д.м.н., проф. каф. Г.Н. НИКИФОРОВА, к.м.н., асс. каф. Е.А. ШЕВЧИК, асп. Л.А. ТОПОРКОВА

Кафедра болезней уха, горла и носа (зав. кафедрой — д.м.н., проф. В.М. Свистушкин) Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия, 119991

Резюме

В статье представлены данные об основных возбудителях острых воспалительных процессов глотки, диагностике и выборе тактики лечения. Освещается вопрос об особенностях применения топических препаратов при острых воспалительных процессах в глотке. Приводятся данные о применении лекарства Граммидин на основе местного антибиотика широкого спектра действия грамицидина С и антисептика цетилпиридиния хлорида, а также результаты клинических исследований эффективности лекарственного средства в лечении острых инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых.

Ключевые слова: *острые воспалительные заболевания глотки, топические препараты, грамицидин С, цетилпиридиния хлорид.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свистушкин В.М. – e-mail: svvm3@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1257-9879
Никифорова Г.Н. – e-mail: gn_nik_63@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8617-0179
Шевчик Е.А.– e-mail: elena.shevchik@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0051-3792
Топоркова Л.А. – e-mail: Linatoporkova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5534-8464
Автор, ответственный за переписку: Топоркова Л.А. — e-mail: linatoporkova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Топоркова Л.А. Эффективность топических препаратов в лечении больных острыми воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):112-117. https://doi.org/10.17116/otorino201984061112112

Efficacy of topical drugs in the treatment of patients with acute inflammatory diseases of the pharynx

© V.M. SVISTUSHKIN, G.N. NIKIFOROVA, E.A. SHEVCHIK, L.A. TOPORKOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Head of ENT — Department — prof. V.M. Svistushkin), Moscow 119991, Trubezkaya str. 8/2, Moscow, Russia

Abstract

The article discusses the main causative agents of acute inflammatory process of the pharynx, diagnostic features and treatment tactics. The question of the use of topical drugs in this pathology is covered. The data on the use of the drug Grammidin based on a local broad-spectrum antibiotic gramicidin C and antiseptic cetylpyridinium chloride, as well as data from clinical studies of the effectiveness of the drug in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children and adults are presented.

Keywords: acute inflammatory process of the pharynx, local treatment, gramicidin C, cetylpyridinium chloride.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Svistushkin V.M. – e-mail: svvm3@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1257-9879
Nikiforova G.N. – e-mail: gn_nik_63@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8617-0179
Shevchik E.A.– e-mail: elena.shevchik@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-0051-3792
Toporkova L.A. – e-mail: Linatoporkova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5534-8464
Автор, ответственный за переписку: Toporkova L.A. — e-mail: linatoporkova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Toporkova LA.Efficacy of topical drugs in the treatment of patients with acute inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik Otorinolaringolii*. 2019;84(6):112-117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino201984061112

Острые воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей чрезвычайно распространены как во взрослой популяции, так и в детском возрасте, причем в значительном проценте данных клинических случаев имеет место патологический процесс в ротоглотке. Основной причиной обращения к врачу в этом случае служит боль в горле, данная жалоба выходит на первый план в клинической картине острой патологии глотки и существенно снижает качество жизни. Интенсивная фарингеальная боль объясняется особенностями иннервации данной области.

В настоящее время использовавшиеся прежде определения «острый фарингит» и «ангина» объединены диагностическим термином «острый тонзиллофарингит», поскольку практически всегда имеет место сочетанное поражение слизистой оболочки и лимфоидных структур глотки, однако в нашей стране достаточно часто используется

прежняя терминология, различающая острый фарингит и острый тонзиллит (ангину) как разные нозологические формы. Этиологические факторы острых инфекционных процессов в глотке тонзиллофарингита различны, заболевание может быть вызвано вирусами, бактериями и реже грибами, имеются определенные особенности возбудителей острого процесса в глотке в зависимости от возраста пациента. Так, у детей до 5 лет чаще всего причиной развития данной патологии являются респираторные вирусы, в частности аденовирус, риновирус, вирус парагриппа, энтеровирусы (вирус Коксаки В), вирус Эпштейна—Барр и некоторые другие [1, 2]. С 5 до 15 лет при острой патологии глотки достаточно часто вызывают β-гемолитический стрептококк группы А (до 30%), *Streptococcus pneumoniae*, *Arcanabacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniaae* и *Chlamydia pneumoniae* [3—6]. У взрослых острые воспалительные изменения в глотке в 15% случаев представлены бактериальным процессом, в остальных — вирусным. В редких случаях данное заболевание может быть вызвано грибами — *Candida albicans*, *Leptotrix buccalis.* Данная форма заболевания может развиваться после длительного курса терапии системными антимикробными препаратами, при длительном применении ингаляционных глюкокортикостероидов, а также на фоне иммунодефицита.

Одним из ключевых вопросов в лечении больных острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки является вопрос о необходимости назначения системной антибиотикотерапии. До настоящего времени нередко наблюдается необоснованное назначение системных антибактериальных препаратов, особенно в педиатрической практике. Неадекватное использование антимикробных средств ускоряет формирование лекарственной резистентности микроорганизмов, повышает риск развития побочных эффектов, в частности, со стороны желудочно-кишечного тракта, что может привести к негативной реакции пациента на лечение.

Для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного фарингеальных воспалительных процессов используются клинические шкалы, например McIsaac или Centor, включающие в себя оценку нескольких клинических признаков, в том числе наличие экссудата на поверхности небных миндалин, выраженность регионарного лимфаденита, лихорадку выше 38 °С, наличие кашля и других респираторных симптомов. Бактериологический анализ материала с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки с определением чувствительности к антибиотикам и бактериофагам позволяет с наибольшей уверенностью судить о природе заболевания, однако данное исследование в условиях практического здравоохранения занимает достаточно много времени. В настоящее время процесс диагностики острых воспалительных заболеваний глотки, в частности стрептококковой этиологии, значительно упрощен благодаря внедрению в практику экспресс-тестов на выявление возбудителя. Современные методы экспресс-диагностики позволяют в течение нескольких минут решить вопрос о необходимости назначения системного антибиотика, удобны в применении в амбулаторных условиях и при вызове врача на дом, безопасны, просты в исполнении и экономически доступны [7].

При высокой вероятности или при подтверждении стрептококковой природы острого тонзиллита врач может назначить системный антибактериальный препарат. Препаратом выбора для лечения острого тонзиллофарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, является амоксициллин. В ряде случаев используются феноксиметилпенициллин, амоксициллин-клавуланат, цефалоспорины. Курс лечения составляет 10 дней. При аллергии на β-лактамы назначают макролиды, препаратами резерва являются линкозамиды [6]. В случае вирусной этиологии острого фарингита по показаниям возможно назначение системных противовирусных препаратов.

Важное место в лечении больных острыми заболеваниями глотки занимают топические лекарственные средства. В настоящее время они широко представлены в различных формах — пастилки, таблетки для рассасывания, спреи, растворы для полоскания. Плюсом местной терапии являются эффективное воздействие лекарства в очаге воспаления, минимальная системная биодоступность, низкий риск развития микробной резистентности [5, 6]. Учитывая огромное количество различных по составу и форме топических препаратов для лечения пациентов с патологией глотки, следует учитывать некоторые их особенности. Так, наиболее эффективной лекарственной формой по сравнению с растворами для полоскания являются пастилки для рассасывания и спреи, обеспечивающие более длительную экспозицию действующего вещества.

По данным γ-сцинтиграфии, лекарственное вещество, помеченное радиоизотопом, дольше сохраняется на слизистой оболочке глотки и полости рта при использовании таблетки для рассасывания и аэрозоля/спрея, чем средства для полоскания [8]. Кроме того, растворы для полоскания, которые при приеме внутрь оказывают токсическое действие, пациент может в значительном количестве случайно проглотить, особенно актуален данный факт при лечении детей.

Необходимо внимательно относиться и к составу препаратов. Так, не следует назначать лекарства, содержащие компоненты растительного происхождения, пациентам с аллергией. Наличие в составе нестероидных противовоспалительных средств может негативно сказаться на состоянии людей с аспириновой триадой, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и патологией свертывающей системы крови. Ряд компонентов, например прополис, йод, хлоргексидин, могут обусловливать раздражающий и токсический эффекты. Важно учитывать, что проблема устойчивости микроорганизмов актуальна не только в случае системной антимикробной терапии, но и при применении топических средств, в состав которых часто входят антисептики. По данным исследования, выполненного в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, в настоящее время резистентность ряда штаммов *Staphylococcus aureus* к фурацилину достигает 95%, мирамистину — 81%, 0,02% раствору хлоргексидина — 15%. Для *Candida albicans* также в 89% случаев отмечалась резистентность к мирамистину, в 14—43% — к 0,02% раствору хлоргексидина, а в 58% случаев была выявлена контаминация раствора фурацилина данным видом гриба [9—11].

Учитывая вышеизложенное, одним из оптимальных вариантов для местной терапии больных острыми воспалительными заболеваниями глотки является препарат Граммидин производства российской компании «Валента Фарм». В состав Граммидина входят местный антибиотик грамицидин С и антисептик цетилпиридиния хлорид, который существует в виде таблеток для рассасывания и спреев. На сегодняшний день Граммидин спрей — это единственное топическое лекарственное средство для лечения па-

циентов с острыми воспалительными процессами в глотке, в состав которого входит антибиотик.

Грамицидин С — антибиотик широкого спектра действия, получаемый из микробной палочки *Bacillus brevis*. Он обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов, в частности, стрептококков и стафилококков. Механизм действия грамицидина С — бактерицидный, достигается за счет разрушения цитоплазматической мембраны бактерий. За долгие годы применения грамицидина С не было получено данных о развитии к нему микробной устойчивости [12—19]. Антисептик цетилпиридиния хлорид оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, эффективен в отношении некоторых вирусов и грибов. Благодаря значительной увлажняющей способности и поверхностно-активным свойствам, цетилпиридиния хлорид хорошо проникает во все отделы ротовой полости и слизистой оболочки глотки, угнетая рост патогенных бактерий, грибов и вирусов, при этом практически не влияет на нормальную микрофлору и не вызывает дисбиоза. Высокая эффективность Граммидина обусловлена в том числе и синергичностью действия входящих в состав компонентов. Важно отметить, что грамицидин С в комбинации с цетилпиридиния хлоридом оказывает выраженное воздействие не только на патогенную бактериальную флору, но также на грибы и вирусы, что фактически определяет возможность применения препарата Граммидин при любой форме острого воспалительного процесса в глотке [20—23].

При выборе препарата важным аспектом является его активность в отношении микробных биопленок. Биопленки представляют собой структурированные сообщества микроорганизмов (до 35% состава), адгезированных на биотической или абиотической поверхности, окруженные полимерным матриксом (до 95% состава биопленки) и обладающие сложной системой регуляции физиологических процессов, основанной на межклеточной коммуникации [23—25]. Например, в составе микробных сообществ на небных миндалинах, формирующихся у 85% пациентов с хроническим тонзиллитом, могут быть представлены до 48 видов микроорганизмов [25]. В биопленке бактерии обмениваются генами антибиотикорезистентности, важную роль в этом процессе играет ее матрикс. Последний затрудняет прохождение антибиотика в глубину биопленки и накапливает ряд ферментов, способных разрушить молекулу лекарственного вещества [24—26].

Важной особенностью одного из составляющих компонентов Граммидина — цетилпиридиния хлорида — является способность хорошо проникать в биопленки: по результатам исследований, до 73% бактерий биопленки, на которую воздействовали раствором цетилпиридиния хлорида, были повреждены [27]. В контрольной группе, где на биопленку воздействовали стерильным раствором соли, показатель уровня поврежденных бактерий составил всего 25,7%. Также было доказано, что цетилпиридиния хлорид способен истончать биопленку в среднем на 34—43% [27—31].

Граммидин выпускается в виде таблеток для рассасывания и спреев. Таблетки для рассасывания: Граммидин нео — со вкусом мяты, Граммидин детский — со вкусом спелой малины, есть форма с анестетиком — оксибупрокаином — Граммидин нео с анестетиком, таблетки для рассасывания со вкусом мяты. Граммидин в форме спрея существует в формах Граммидин спрей, Граммидин спрей детский, Граммидин спрей с анестетиком (как и таблетки, содержит в качестве анестетика оксибупрокаин). Граммидин в форме таблеток для рассасывания можно применять у детей с 4 лет и взрослых, Граммидин спрей и спрей с анестетиком — у пациентов с 18 лет, Граммидин спрей детский — у пациентов с 6 лет.

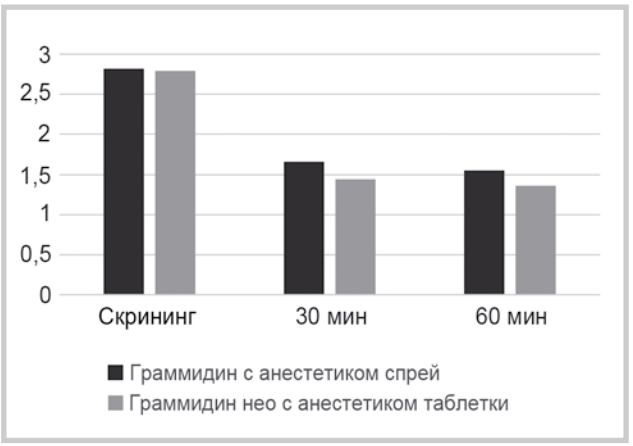

***Рис. 1*. Динамика показателя «боль в горле» в баллах.**
***Fig. 1*.The dynamics of the indicator "pain in the throat" in points.**

Удобный режим дозирования и различные формы выпуска позволяют применять данный препарат как у взрослых пациентов, так и в детском возрасте. Таблетки, предназначенные для детей, имеют приятный вкус спелой малины, что повышает приверженность маленьких пациентов к лечению. Граммидин детский в форме спрея позволяет повысить эффективность терапии у детей, которым сложно подолгу рассасывать таблетку, либо они ее сразу разжевывают, не выдерживая должное время экспозиции препарата [19].

Эффективность Граммидина изучалась в ряде клинических исследований у детей и среди взрослых пациентов. Так, результаты исследования с участием 196 детей продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения Граммидина для лечения пациентов с острыми воспалительными заболеваниями глотки, не связанными с β-гемолитическим стрептококком группы А, что подтверждает широкие терапевтические возможности комбинации цетилпиридиния хлорида с грамицидином С [19].

В 2011 г. проводилось исследование с участием большого числа пациентов, в котором оценивали эффективность и безопасность применения препарата Граммидин нео с анестетиком по сравнению с тремя другими препаратами для местного лечения острых воспалительных заболеваний глотки. На 3-и сутки почти все пациенты, получавшие Граммидин нео с анестетиком, отметили отсутствие боли в горле. На 8-е сутки наблюдения в данной группе отмечался самый высокий показатель реконвалесценции — 96,7%. Кроме того, в основной группе пациентов наблюдался значительный процент элиминации возбудителя, по данным бактериологического исследования до начала лечения и по завершении курса терапии, — 74%. Во всех клинических случаях отмечалась хорошая переносимость препарата [28].

Проведенное в 2015 г. исследование возможности применения Граммидина детского в терапии острых инфекционно-воспалительных процессов в глотке у детей также продемонстрировало высокую эффективность. Длительность

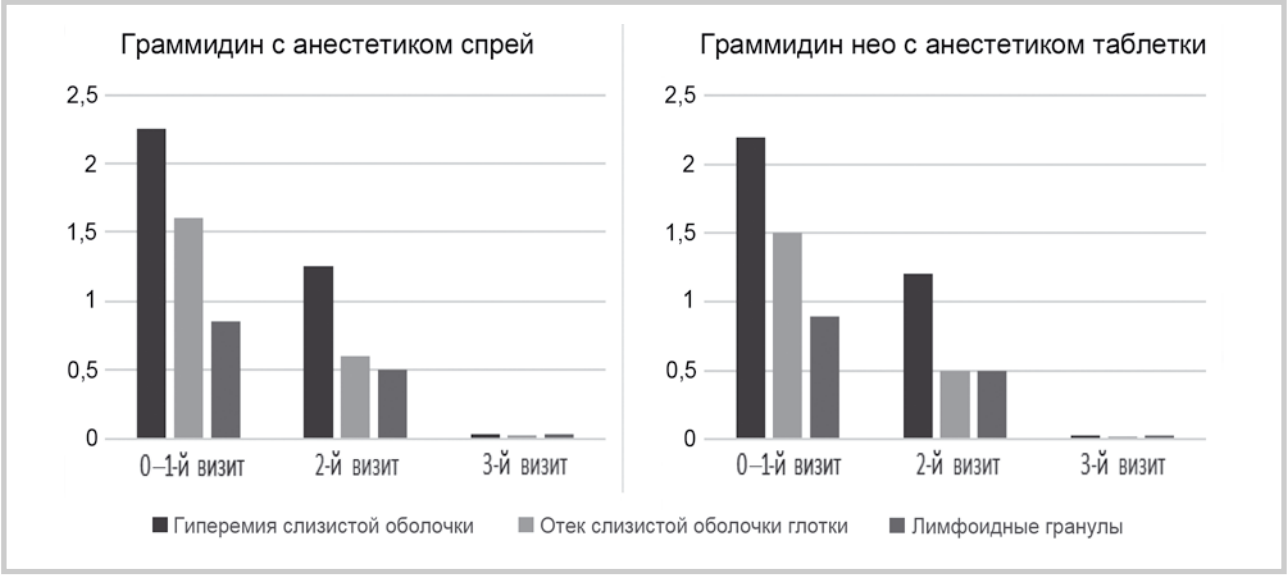

***Рис. 2*. Динамика катаральных симптомов в баллах.**
***Fig. 2.* Dynamics of catarrhal symptoms in points.**

терапии составляла 8 дней, было показано, что Граммидин детский способствовал исчезновению местных признаков воспаления, а также купировал боль в горле уже с первых дней применения. На 4—5-е сутки исчезновение всех оцениваемых признаков наблюдалось у 14% пациентов, на 7—8-е сутки этот показатель составил 90%. Помимо топического эффекта, Граммидин детский способствовал снижению температуры тела, что подтверждает его опосредованную противовоспалительную активность. У всех пациентов была отмечена хорошая переносимость препарата [29].

Интерес представляют также результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и безопасности препаратов Граммидин спрей с анестетиком и Граммидин нео с анестетиком, таблетки для рассасывания. В исследование были включены 146 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки (острый фарингит, острый назофарингит, хронический фарингит в стадии обострения). Методом случайных чисел пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, выраженности клинических проявлений заболевания.

При обращении пациентов к врачу, а также на 3—4-е и на 8—9-е сутки заболевания с помощью клинических 4-балльных шкал оценивали фарингоскопическую картину, выраженность боли в горле, а также интенсивность общего интоксикационного синдрома.

Отмечено, что через 30 мин после первого применения у пациентов обеих групп произошло снижение интенсивности боли более чем в 1,5 раза, и в дальнейшем тенденция к снижению интенсивности болевых ощущений сохранялась. Отсутствие боли в горле после первого применения препарата наблюдалось, в среднем, у половины всех пациентов (у 45% — в группе с применением спрея и у 58% — в группе с применением таблеток для рассасывания).

Оценка показателя симптома «боль в горле» по 4-балльной шкале через 30 мин, 1 и 2 ч после начала терапии представлена на **рис. 1**.

Динамика изменения клинических признаков при фарингоскопическом исследовании представлена на **рис. 2** и свидетельствует об эффективности препарата как в форме спрея, так и в форме таблеток для рассасывания [32].

В 2017 г. в Москве, на базе клиники болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено открытое неинтервенционное исследование препарата Граммидин спрей дозированный для симптоматического лечения боли в горле у пациентов с хронической патологией ЛОР-органов, в которое были включены 120 пациентов с симптомом «боль в горле» и диагностированными клинически острыми или в стадии обострения хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки. Результаты исследования показали, что уже на 1-е сутки после применения пациенты отмечали снижение выраженности боли, жжения в горле, а также болезненных ощущений при глотании. На 7—8-е сутки лечения все симптомы фарингеальной парестезии полностью отсутствовали. Изменение данных фарингоскопической картины соответствовало динамике клинических симптомов. Выраженность отека, гиперемии задней стенки глотки, увеличения лимфоидных гранул и боковых валиков достоверно снижалась уже на 4-е сутки от начала лечения. За весь период наблюдения не было зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций [33].

Таким образом, приведенные выше результаты исследований доказывают высокую эффективность, безопасность и удобство применения препарата Граммидин в лечении детей и взрослых пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями глотки, что обусловлено уникальной комбинацией действующих веществ. Вышеописанные свойства и наличие различных форм позволяют рекомендовать Граммидин к широкому использованию в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(1):1-28. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
2. Овчинников А.Ю. Острый и хронический фарингит. *Вестник оториноларингологии*. 1991;4:8-10. [Ovchinnikov AYu. Acute and chronic pharyngitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 1991;4:8-10. (In Russ.)].
3. Bisno AL. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2002;35(2):113-125. https://doi.org/10.1086/340949
4. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Карнеева О.В., Поляков Д.П., Свистушкин В.М., Кириченко И.М. *Клинические рекомендации. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита*. Ссылка активна на 21.12.18. М. 2014.
Ryazancev SV, Garashchenko TA, Karneeva OV, Polyakov DP, Svistushkin VM, Kirichenko IM. *Klinicheskie rekomendacii. Differencial'naya diagnostika i lechenie ostrogo tonzillofaringita*. Accessed December 21.12.18. M. 2014. (In Russ.). http://xn--80axcgks.xn--1ai/files/Tonzillofaringit%202014.pdf
5. Свистушкин В.М., Топоркова Л.А. Национальные рекомендации по лечению больных острыми респираторными инфекциями верхних отделов дыхательных путей: что важно знать терапевту? *Фарматека*. 2017;2-17:15-21.
Svistushkin VM, Toporkova LA. National recommendations for the treatment of patients with acute respiratory infections of upper respiratory tract. What is important to know for physician? *Farmateka*. 2017;2-17:15-21. (In Russ.).
6. *Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации*. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. Ссылка активна на 21.12.18
Differencial'naya diagnostika i lechenie ostrogo tonzillofaringita. Klinicheskie rekomendacii. Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov. 2016. Accessed 21.12.18. (In Russ.). http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR306%20Tonzillofaringit.pdf
7. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *Русский медицинский журнал*. 2015;6:307-311.
Karneeva OV, Daikhes NA, Polyakov DP. Protocols of diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2015;6:307-311. (In Russ.).
8. Зупанец И.А., Безуглая Н.П. Фармацевтическая опека при симптоматическом лечении боли в горле. *Аптека*. 2013;14(885). Ссылка активна на 21.12.18.
Zupanec IA, Bezuglaya NP. Pharmaceutical care in symptomatic treatment of sore throat. *Apteka*. 2013;14(885). Accessed 21.12.18. (In Russ.). https://www.apteka.ua/article/226085
9. Косинец А.Н., Фролова А.В., Окулич В.К. Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus* к традиционно применяемым в хирургической практике антисептикам. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2010;9(4):161-166.
Kosinec AN, Frolova AV, Okulich VK. Retrospective analysis of sensitivity of *S. aureus* to antiseptics traditionally used in surgical practice. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2010;9(4):161-166. (In Russ.).
10. Чесноков В.А., Чеснокова М.Г., Миронов А.Ю., Турчанинов Д.В., Крига А.С. Чувствительность микробиоты зубной бляшки к антисептикам в процессе ортодонтического лечения у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;3:68-72.
Chesnokov VA, Chesnokova MG, Mironov AYu, Turchaninov DV, Kriga AS. The sensitivity of the microbiota of dental plaque to antiseptics in the process of orthodontic treatment in children. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2014;3:68-72. (In Russ.).
11. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2007;1:9-15. Ссылка активна на 25.12.18.
Blatun LA. Local medical treatment of wounds. Problems and opportunities to solve them. *Consilium Medicum. Hirurgiya*. 2007;1:9-15. Accessed 21.12.18. (In Russ.). https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01-2007/mestnoe_medikamentoznoe_lechenie_ran_problemy_i_novye_vozmozhnosti_ikh_resheniya/
12. Полонский В.М. Граммидин — новый отечественный препарат грамицидина С для лечения заболеваний горла и полости рта. *Фарматека*. 2005;4/5:52-53.
Polonskij VM. Grammidin — new domestic product of gramicidin S for the treatment of diseases of the throat and mouth cavity. *Farmateka*. 2005;4/5:52-53. (In Russ.).
13. Кузнецов Е.А., Барер Г.М., Царев В.Н. и др. Оценка эффективности применения биополимерных антибактериальных пленок диплен-дента при лечении обострений хронического генерализованного пародонтита. *Клиническая стоматология*. 2000;4:52-56.
Kuznecov EA, Barer GM, Carev VN i dr. Evaluation of the effectiveness of the use of biopolymer antibacterial films of diplendent in the treatment of exacerbations of chronic generalized periodontitis. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2000;4:52-56. (In Russ.).
14. Деньгин В.В. Предотвращение хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний глотки: место Граммидина. *Фарматека*. 2005;19:62-65.
Den'gin VV. Prevention of chronic infectious and inflammatory diseases of the pharynx: a place of Grammidin. *Farmateka*. 2005;19:62-65. (In Russ.).
15. Егорова О.А. Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей. *Фарматека*. 2006;5:107-109.
Egorova OA. The expediency of using local antimicrobials in the treatment of upper respiratory tract infections. *Farmateka*. 2006;5:107-109. (In Russ.).
16. Грацианская А.Н. Применение Граммидина в лечении инфекций полости рта и горла. *Фарматека*. 2005;20:93-94.
Gracianskaya AN. Use of Grammidin in treatment of mouth cavity and throat infections. *Farmateka*. 2005;20:93-94. (In Russ.).
17. *Инструкция по медицинскому применению препарата Граммидин нео*.
Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Grammidin neo. (In Russ.).
18. Царев В.Н., Ушаков Р.В., Плахтий Л.Я. Сравнительная характеристика действия спирамицина и грамицидина С на кислородный метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови человека. *Журнал инфекционной патологии*. 2001;8(1):48-53.
Tsarev VN, Ushakov RV, Plahtij LYa. Comparative characteristics of the action of spiramycin and gramicidin S on the oxygen metabolism of polymorphonuclear leukocytes in human peripheral blood. *Zhurnal infekcionnoj patologii*. 2001;8(1):48-53. (In Russ.).
19. *Граммидин спрей*. Ссылка активна на 24.06.18.
Grammidin sprej. Accessed 21.06.18. (In Russ.).
URL: http://www.grammidin.ru/spray/
20. Kedzia A, Kalowski M. Sterinole and cetylpirydine chloride influence on non-sporulated anaerobic bacteria of oral cavity. *Czas Stomatol*. 1988;41(10):610-615.
21. Moulin GC, Stottmeier KD. Use of cetylpyridinium chloride in the decontamination of water for culture of mycobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1978;36(5):771-773.

22. Roberts WR, Addy M. Comparison of the *in vivo* and *in vitro* antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetylpyridinium chloride and hexetidine. Relevance to mode of action. *J Clin Periodontol.* 1981;8(4):295-310.

23. Roldan S, Winkel EG, Herrera D, Sanz M, Van Winkelhoff AJ. The effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc lactate on the microflora of oral halitosis patients: a dual-centre, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2003;30(5):427-434.

24. Кренделев М.С. Проблема биопленкообразования при тонзиллите. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;5. Ссылка активна на 21.12.18.
Krendelev MS. The problem of biofilm in tonsillitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;5. Accessed 21.12.18. (In Russ.). URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=25186

25. Рыбак Н.А., Соколова Т.Н. *Микрофлора небных миндалин при хроническом тонзиллите. Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии.* Сборник материалов научно-практической конференции, Гродно, 2017. Ссылка активна на 21.12.18.
Rybak NA, Sokolova TN. *Mikroflora nyobnyh mindalin pri hronicheskom tonzillite. Aktual'nye voprosy mikrobiologii, immunologii i infektologii.* Sbornik materialov nauchno-prakticheskoj konferencii, Grodno, 2017. Accessed 21.12.18. (In Russ.)
URL: http://elib.grsmu.by/handle/files/5242

26. Sandt C, Barbeau J, Gagnon MA, Lafleur M. Role of the ammonium group in the diffusion of quaternary ammonium compounds in Streptococcus mutans biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(6):1281-1287. https://doi.org/10.1093/jac/dkm382

27. Геппе Н.А., Дронов И.А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. *Оториноларингология. Пульмонология.* 2014;9-10(97-98):71-75.
Geppe NA, Dronov IA. Use of local antiseptics in treatment of acute and chronic tonsillopharyngitis in children. *Otorinolaringologiya. Pul'monologiya.* 2014;9-10(97-98):71-75. (In Russ.).

28. Тарасова Г.Д., Зайцева О.В., Бойкова Н.Э. Новые возможности терапии острых заболеваний глотки. *Русский медицинский журнал.* 2011;19(6):398-404.
Tarasova GD, Zajceva OV., Bojkova NE. New possibilities of therapy of acute diseases of the pharynx. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2011;19(6):398-404. (In Russ.).

29. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Злобина Н.В., Пастушная В.С., Шерстнева Е.В., Гарнова М.М. Острый фарингит и тонзиллофарингит у детей — вопрос выбора препарата для местного применения. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(4):18-23.
Radcig EYu, Kotova EN, Zlobina NV, Pastushnaya VS, Sherstneva EV, Garnova MM. Acute pharyngitis and tonsillopharyngitis in children — a question of choosing a drug for topical use. *Voprosy prakticheskoj pediatrii.* 2016;11(4):18-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-18-23

30. Rao D, Arvanitidou E, Du-Thumm L, Rickard AH. Efficacy of an alcohol-free CPC-containing mouthwash against oral multispecies biofilms. *J Clin Dent.* 2011;22(6):187-194.

31. Nance WC, Dowd SE, Samarian D, Chludzinski J, et al. A high-throughput microfluidic dental plaque biofilm system to visualize and quantify the effect of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(11):2550-2560.
https://doi.org/10.1093/jac/dkt211

32. *«Валента» подвела итоги наблюдательной программы в области респираторных заболеваний.* Ссылка активна на 18.10.18.
«Valenta» podvela itogi nablyudatel'noj programmy v oblasti respiratornyh zabolevanij. Accessed 18.10.18. (In Russ.).
URL: http://www.valentapharm.com/news/98/

33. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А., Карпова О.Ю. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *Русский медицинский журнал.* 2018;10(11):97-102. Ссылка активна на 26.12.18.
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA, Karpova OYu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *Russkij medicinkij zhurnal.* 2018;10(11):97-102. Accessed 26.12.18. (In Russ.).
https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskih_etiotropnyh_preparatov_v_lechenii_bolynyh_ostrym_tonzillofaringitom/#ixzz5aslRkTne

Поступила 27.12.2018
Received 27.12.2018
Принята в печать 11.02.2019
Accepted 11.02.2019