

Сьогодення та майбутнє бензидаміну: експертна думка

Метою цього експертного огляду є узагальнення актуальних застосувань бензидаміну та виявлення подальших, які необхідно вивчити. Розглядаються докази, що ґрунтуються на механізмі дії та клінічному досвіді використання бензидаміну. Також надається інформація про можливі нові клінічні аспекти препарату та нові перспективні рецептури.

Бензидамін – похідне індазолу, нестероїдний протизапальний засіб із місцевою анестезуючими властивостями, показаний для лікування симптомів подразнення та запалення порожнини ротоглотки (включно з болем). Послідовні та надійні доклінічні, а також клінічні дані демонструють його безпеку й ефективність.

Основне показання до застосування бензидаміну – симптоми, пов'язані з запальними станами ротової порожнини та горла. Відповідно до клінічних показань у різних країнах, він також показаний для симптоматичного лікування гінгівіту й стоматиту, орального мукозиту (ОМ), спричиненого хіміотерапією та/або променевою терапією (ПТ), у пацієнтів із раком голови і шиї (РГШ), а також у разі післяопераційного болю в горлі після орофарингеально-ларингеальних операцій, включаючи ендотрахеальну інтубацію за будь-яких втручань.

Протизапальний ефект бензидаміну здебільшого зумовлений його інгібіторним впливом на продукцію прозапальних цитокінів, як-от TNF, IL-1 β , MCP-1. Дослідження продемонстрували, що бензидамін здатний як *in vitro*, так і *in vivo* пригнічувати продукцію запальних цитокінів у мононуклеарних фагоцитах, що зазнають впливу різних тригерів. Зокрема, бензидамін ефективний у зниженні продукції прозапальних цитокінів без впливу на протизапальні фактори (зменшення TNF та IL-1 β без впливу на рівні IL-6, IL-8). Разом зі зниженням запальних цитокінів бензидамін також здійснює модуляцію запального статусу за допомогою різних дій: зменшення проникності судин, зумовлене вивільненням гістаміну, ацетилхоліну, серотоніну, адреналіну; пригнічення агрегації тромбоцитів і утворення тромбів; пригнічення дегрануляції поліморфноядерних лейкоцитів людини; інгібування міграції моноцитів людини.

На додаток до цієї комплексної модуляції запального статусу існує ще одна менш вивчена, але цікава дія бензидаміну. Він послаблює ноцицепторну збудливість і локальну передачу больового стимулу через блок натрієвих каналів. Під час щорічної зустрічі Біофізичного товариства (2022) Ferrer-Montiel і співавт. повідомили, що бензидамін полегшує біль не лише шляхом зменшення каскаду запалення, а й зменшення опосередкованої запаленням нейронної сигналізації, замикаючи локальне коло запалення та болю.

Бензидамін продемонстрував *in vitro* антимікробну активність. Fanaki та співавт. показали, що бензидамін має неспецифічну антибактеріальну дію, є активним проти штамів, стійких до антибіотиків широкого спектра дії. У поєднанні з тетрациклінами та хлорамфеніколом бензидамін чинить синергічний антибактеріальний ефект, збільшуючи поглинання антибіотиків бактеріями.

Під час національного конгресу Італійської асоціації з вивчення болю були представлені попередні результати нещодавно завершеного дослідження IV фази BePaiR (NCT04941976). Це випробування розроблено для оцінки ефективності двох різних композицій бензидаміну гідрохлориду (0,3% спрею для слизової оболонки рота чи таблетки для розсмоктування 3 мг) щодо полегшення болю за неускладненого болю

в горлі через 2 хв після введення одноразової дози. Спрей бензидамін 0,3% виявився не гіршим у зменшенні болю в горлі порівняно з льодяниками для розсмоктування 3 мг бензидаміну із 2 хв після одноразового прийому і до 4 год. Також було продемонстровано клінічну ефективність після 7 днів лікування.

Бензидамін відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні ОМ, спричиненого хіміопротерапією, в хворих на РГШ. Відповідно до нещодавно опублікованих рекомендацій Міжнародної асоціації підтримки онкологічних хворих (MASCC) щодо лікування мукозиту, спричиненого терапією раку, полоскання рота бензидаміном рекомендовано для профілактики ОМ під час застосування помірної дози ПТ (<50 Гр) та в разі супутньої хіміопротерапії.

В таблиці узагальнено основні показання для різних форм бензидаміну при запальних захворюваннях ротової порожнини.

Нові можливості в застосуванні бензидаміну

Плоский лишай ротової порожнини (ПЛРП)

Це хронічне запальне захворювання слизової оболонки ротової порожнини, в основі якого лежить Т-клітинний автоімунний процес. Поширеність ПЛРП у загальній популяції – 3,6%. Захворювання включає такі типи: папульозний, ретикулярний, атрофічний, пухирчастий, ерозивний та бляшковий. Лікування ПЛРП здебільшого пов'язано з усуненням провокувальних факторів і полегшенням симптомів. Місцеві стероїди залишаються першою лінією лікування ПЛРП, системні стероїди – препарати резерву для загострення та за відсутності відповіді на місцеві форми. Цей клас препаратів чинить протизапальну дію, спричиняючи зниження прозапальних цитокінів та імунних клітин у місці запалення. Однак вони мають побічні ефекти (ПЕ). Найпоширенішим є кандидоз ротової порожнини, який спостерігається в \approx 25-55% пацієнтів. Інші місцеві ПЕ включають печіння рота, гіпогевзію, оральну волосисту лейкоплакію та реакції гіперчутливості до препарату. Системні ПЕ зустрічаються рідко і пов'язані із системною абсорбцією препарату, подальшим пригніченням гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та вторинною наднирковою недостатністю.

Застосування бензидаміну за ПЛРП може мати цікаву нову стратегію, яка використовується в мультимодальному підході для зменшення симптомів. З огляду на його роль у зниженні виробництва протизапальних цитокінів і модулюванні запального статусу різні форми бензидаміну можуть відігравати допоміжну роль у лікуванні ПЛРП. Зменшення місцевої передачі больових імпульсів може допомогти полегшити біль через ураження порожнини рота. Крім того, завдяки своїм антимікробним і протигрибковим властивостям бензидамін здатен зменшити тягар орального кандидозу, спричиненого місцевими пероральними кортикостероїдами, тому дизайн нових клінічних випробувань, спрямованих на оцінку допоміжної та ад'ювантної ролі бензидаміну в лікуванні ПЛРП, може бути дуже цікавим.

Таблиця. Показання до застосування різних форм бензидаміну за ангіни та інших запальних захворювань ротової порожнини

Лікарська форма	Клінічні показання	Дозування*
Спрей форте 0,3%	• знеболювання при подразненні горла та ротової порожнини; • симптоматичне лікування в післяопераційному періоді, в отоларингології, після інтубації	Дорослі: 2-4 розпилення 2-6 р/день. 1 розпилення еквівалентно 0,510 мг бензидаміну гідрохлориду, тобто перша доза буде еквівалентна 1,02 мг, загальна добова доза – від 2,04 до 12,24 мг бензидаміну гідрохлориду (максимум для дорослих)
Спрей 0,15%	• зняття болю і подразнення горла та ротової порожнини	Дорослі: 4-8 розпилень 2-6 р/день. Діти віком 6-12 років: 4 розпилення 2-6 р/день. Діти віком <6 років: 1 розпилення на кожні 4 кг маси тіла, щонайбільше 4 розпилення 2-6 р/день. 1 розпилення еквівалентне 0,255 мг бензидаміну гідрохлориду, тобто перша доза еквівалентна 1,02 мг, загальна добова доза – від 2,04 до 6,12 мг бензидаміну гідрохлориду (максимум для дітей) та до 12,24 у дорослих
Розчин для ротової порожнини 1,5 мг/мл	• полегшення болю і подразнення горла та ротової порожнини; • симптоматичне лікування запалення слизової оболонки рота, включаючи вторинні стани, пов'язані з ПТ, наприклад мукозит	По 15 мл 3 р/день
Льодяники 3 мг	• зняття болю і подразнення горла та ротової порожнини	Дорослим і дітям віком >6 років по 1 льодянику 3 р/добу

Примітки: * наведені в таблиці дозування базуються на інструкціях до застосування препаратів бензидаміну в Італії.

Синдром печіння ротової порожнини (СПРП)

Це внутрішньоротове печіння або відчуття дизестезії, що повторюється >2 год/день і >3 міс, без явних причин ураження під час клінічного обстеження. Хоча етіологія залишається невідомою, з'являється все більше доказів невропатичного генезу болю за СПРП, зумовленого змінами периферичної та центральної нервової систем. Досі не досягнуто консенсусу щодо найкращого лікування СПРП. Найпоширеніший терапевтичний підхід включає трициклічні антидепресанти, α -ліпоєву кислоту, клоназепам і когнітивно-поведінкову терапію.

Є вагоме обґрунтування для використання бензидаміну в цій ситуації. Відомо, що бензидамін блокує Na⁺-канали, експресовані в сенсорних нейронах, отже, послаблює збудливість ноцицепторів, запобігаючи генерації та поширенню потенціалів дії через блок Na⁺-каналів. У світлі цих даних і невропатичного генезу болю при СПРП нові випробування, спрямовані на оцінку ефективності бензидаміну як потенційного додаткового засобу для полегшення болю в пацієнтів із СПРП, можуть надати актуальні дані щодо інших клінічних показань, крім запальних станів горла та ротової порожнини.

Постінтубаційний біль у горлі

Післяопераційний біль у горлі (ПОБГ) – один із найпоширеніших ПЕ після ендотрахеальної інтубації за будь-яких хірургічних втручань. За оцінками, захворюваність складає 22-62% у дорослих і 24-44% у педіатричній популяції. Пік захворюваності на ПОБГ спостерігається між 2 та 4 год після екстубації. ПОБГ зумовлюється прямим запаленням слизової оболонки, спричиненим механічною ендотрахеальною травмою внаслідок інтубації. Фактори ризику ПОБГ: наявність інфекції верхніх дихальних шляхів, тривалість анестезії, інтубація без нейром'язових блокувальних засобів, кількість спроб інтубації, високий тиск у манжеті та досвід анестезіолога.

Роль бензидаміну в цьому контексті є добре вивченою. У 1987 році Mazzarella та співавт. оцінювали ефективність 0,3% спрею бензидаміну порівняно із плацебо для полегшення ПОБГ при застосуванні

безпосередньо перед інтубацією, а потім кожні 3 год протягом 3 днів після хірургічної процедури. Разом із клінічною оцінкою об'єктивних ознак і суб'єктивних симптомів цитологічні відмінності також підтвердили результати. Два цитологічні зразки були отримані від кожного пацієнта шляхом змиву з голосової щілини (до інтубації та після екстубації); при мікроскопічному дослідженні хворі, котрі отримували бензидамін, мали статистично значущу цитологію з меншими ознаками запалення.

Chang і співавт. продемонстрували профілактичну роль бензидамінового спрею на ПОБГ після інтубації двопроточною ендобронхіальною трубкою. Нанесений на порожнину ротоглотки перед інтубацією бензидамін порівняно із плацебо зменшував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою.

Роль бензидаміну в зниженні частоти і тяжкості болю в горлі через 24 год після операції / екстубації підтверджено в систематичному огляді та метааналізі 13 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1842 пацієнтів. Застосування бензидаміну було пов'язано з меншою частотою ПОБГ, ніж у пацієнтів, які не отримували анальгезію. Водночас він пов'язувався з нижчою частотою виникнення ПОБГ порівняно з лідокаїном. Було підтверджено його хороший профіль безпеки.

Навіть з огляду на те що ПОБГ здебільшого вивчено, деякі проблеми все ще потребують вирішення. У разі профілактичної ПОБГ-терапії бензидамін розпилюється на манжету ендотрахеальної трубки; однак добре відомо, що джерелом болю після інтубації є травматичне запалення ділянок гортані, які безпосередньо контактують із внутрішньотрахеальною трубкою, тобто надгортанника, задньої спайки, голосових зв'язок, тому застосування препарату за допомогою ларингоскопії безпосередньо до цільових ділянок може забезпечити додаткову користь. Крім того, за тонзилектомії (надзвичайно болуча процедура з ризиком післяопераційної кровотечі) є можливість розробки нових сполук, здатних зменшити запалення та кровотечу без полоскання горла. Потенційна допоміжна роль нової комбінації бензидаміну із фібриновим клеєм може зумовити значний інтерес у мультимодальному підході до вирішення цих проблем.

Противірикова дія

Ardizzoni та співавт. у своїй роботі продемонстрували *in vitro* здатність рідин для полоскання рота з бензидаміном пригнічувати адгезію *Candida albicans*, утворення, ріст і персистенцію біоплівки. Як стверджують автори, протидія колонізації *Candida* може сприяти здоров'ю ротової порожнини, зменшуючи ріст і персистенцію патогенних мікроорганізмів, як-от *Streptococcus mutans*.

Ці дані підкреслюють можливість використання бензидаміну для профілактики кандидозу порожнини рота, а також з метою лікування інфекцій *Candida*, пов'язаних із біоплівкою. Це може спричинити особливий інтерес для виснажених літніх пацієнтів і хворих з ослабленим імунітетом. Клінічні випробування для зменшення орального кандидозу у вищезазначеній популяції потенційно здатні сприяти розширенню сфери застосування бензидаміну як допоміжного противірикового засобу.

Визначення кінцевих точок випробувань бензидаміну та способи їх вимірювання

Найважливішим моментом при розробці клінічного дослідження болю є визначення його кінцевих точок і способів їх вимірювання. Серед найприйнятніших кінцевих точок для оцінки ефективності різних композицій бензидаміну, призначених для полегшення болю, є частота болю, його тривалість і тяжкість. Біль зазвичай оцінюють за такими шкалами, як числова шкала оцінки (Numerical Rating Scale, NRS), візуальна аналогова шкала (Visual Analogue Scale, VAS), вербальна шкала оцінки (Verbal Rating Scale, VRS) і шкала болю обличчя – переглянута (Faces Pain Scale-Revised, FPS-R); однак на рівень цих показників можуть впливати фактори, не пов'язані з болем. Thong і співавт. оцінили асоціації між шкалами інтенсивності болю та факторами, не пов'язаними з ним (симптоми депресії, неприємні больові відчуття, катастрофізація та втручання). Вони показали, що VAS і NRS є найбільш схожими та менш залежними від факторів, не пов'язаних із болем, ніж VRS або FPS-R. З огляду на це полегшення болю як кінцеву точку ефективності необхідно точно вимірювати, щоб отримати надійні та послідовні результати для використання бензидаміну.

Під час оцінки бензидаміну слід урахувати й інші кінцеві точки. Наприклад, зменшення застосування анагетиків і протизапальних препаратів може знизити рівень ПЕ, пов'язаних з їхнім використанням.

За даними ClinicalTrials.gov, проводилося лише 1 дослідження, спрямоване на оцінку тяжкості та тривалості післяопераційного болю в горлі при полосканні бензидаміном (NCT05343429), тому зростає потреба в розробці нових випробувань можливого застосування бензидаміну в клінічній практиці.

Міжнародне клінічне дослідження IV фази в педіатричній популяції (6-12 років) буде проведено в Польщі, Угорщині, Румунії (номер EudraCT: 2022-003285-20). Мета цього дослідження – оновлення клінічних даних і доступної інформації про ефективність та безпеку двох різних форм бензидаміну гідрохлориду (0,15% спрею і 3 мг ледяники) у дітей з болем у горлі. Планується проведення ще одного міжнародного клінічного дослідження IV фази, щоб зрозуміти роль бензидаміну в лікуванні ПОВГ у дорослих, які проходять загальну анестезію.

Висновки та перспективи

Наразі бензидамін є універсальною сполукою; його різні форми можуть відігравати роль ад'ювантів і допоміжних засобів для профілактики та лікування захворювань ротової порожнини, ротоглотки. Однак існують інші цікаві напрями для дослідження бензидаміну, зокрема можливі комбінації з полівітамінним комплексом або α-ліпоевою кислотою за СПРП.

Зростає потреба продовжувати трансакційні дослідження, щоб розкрити нові

потенційні біомаркери та предиктори. У випадку бензидаміну його роль у зміні прозапального балансу шляхом зниження одних цитокінів (TNF та IL-1β) на користь інших (IL-8) також можна досліджувати в слині, тому аналізи рівня цитокінів у слині слід розглядати в різних дослідженнях.

Отже, експерти погоджуються вважати бензидамін сполукою, яку слід розглядати в рамках мультимодального підходу для лікування симптомів різних розладів ротової порожнини та ротоглотки. Водночас існує потреба в розробці нових досліджень для подальшого вивчення його застосування.

Матеріал є адаптованим перекладом публікації: Bossi P, Gurizzan C, Guntinas-Lichius O, Hainarosie R, Lancini D. The present and the future of benzydamine: expert opinion paper. *Front Oral Health*. 2023 Jun 16;4:1191319.

Підготувала **Олена Костюк**

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні представлений бензидаміну гідрохлорид під торговою назвою Зіпелор® (АТ «Фармак»); доступний у вигляді різних лікарських форм: ледяники для розсмоктування (вік >6 років; в 1 ледянику міститься 3 мг бензидаміну гідрохлориду), розчин для ротової порожнини (вік >12 років; 1 мл – 1,5 мг бензидаміну гідрохлориду), спрей для ротової порожнини – два різновиди (Зіпелор спрей – вік >4 роки, 1 мл = 1,5 мг, а також Зіпелор Форте – вік >18 років, 1 мл = 3 мг бензидаміну гідрохлориду). Ці препарати рекомендовані для полегшення симптомів, якими супроводжуються локалізовані подразнювальні патологічні процеси в ротовій порожнині та глотці.

Зіпелор® застосовують згідно з інструкцією:

- ✓ ледяники слід повільно розсмоктувати в роті. Дорослі та діти віком >6 років: по 1 ледянику 3 р/день. Не слід ковтати та розжовувати;
- ✓ розчин для полоскання – вживати 15 мл розчину (дозувати мірним посудом), прополоскати ротову порожнину нерозведеним або розведеним (15 мл розчину можна розвести в 15 мл води) препаратом. Полоскання слід проводити 2-3 р/добу;
- ✓ встановити розпилювач у робоче положення. Зіпелор спрей – дорослим: 4-8 розпилення 2-6 р/добу; дітям віком 6-12 років: 4 розпилення 2-6 р/добу; дітям віком 4-6 років: 1 розпилення на кожні 4 кг маси тіла. Максимальна доза є еквівалентною 4 розпилюванням 2-6 р/добу. Зіпелор Форте – дорослим: 2-4 розпилення 2-6 р/добу.

Тривалість застосування препарату залежить від показань та ефективності лікування. Рекомендований курс терапії – до 7 днів.

Зіпелор®

Спрей для горла¹
Бензидамін 1,5 мг¹

Спрей для горла²
Бензидамін 3,0 мг²

Розчин для горла³
Бензидамін 1,5 мг³

Ледяники для
розсмоктування⁴
Бензидамін 3,0 мг²



Від 4 років¹

З 18 років²

Від 12 років³

Від 6 років⁴



протизапальна дія^{1,2,3,4}



знеболювальна дія^{1,2,3,4}



протиексудативна дія^{1,2,3,4}

¹ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор спрей ² - Інструкція до медичного застосування Зіпелор спрей форте ³ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор розчин ⁴ - Інструкція до медичного застосування Зіпелор ледяники
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/16107/01/01 (наказ МОЗ України №2268 від 15.12.2022), Р.П. № UA/16107/01/02 (наказ МОЗ України №2198 від 05.12.2022), Р.П.№ UA/16107/02/01 (наказ МОЗ України №2268 від 15.12.2022). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua/веб-сайт: www.farmak.ua Р.П. № UA/18556/01/01, від «24» лютого 2021 р. (наказ МОЗ України від «22» лютого 2021 р. № 301.), Виробник. Лоз'єс Фармасьютикалз С.Л., Іспанія / Lozy's Pharmaceuticals S.L., Spain, Кампус Емпресаріал, Лекарос, Наварра, 31795, Іспанія / Campus Empresarial, Lekaroz, Navarra, 31795, Spain для АТ «Фармак», УКР/ПРОМО/06/2023/31Г/31Г_Ф/ГЛК/001