

Benzydamina – korzyści i zagrożenia

Katarzyna Dominiak¹, Julia Bartkiewicz¹, Katarzyna Dettlaff²

¹Studenckie Koło Naukowe „Analiza leków i Kosmetyków”, przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Katarzyna Dettlaff, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780, Poznań, Polska; e-mail: dettlaff@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.01.21

Zaakceptowano: 2021.02.22

Opublikowano on-line: 2021.02.24

DOI

10.32383/farmpol/133611

ORCID

Katarzyna Dominiak (ORCID id: 0000-0002-6807-540X)

Julia Bartkiewicz (ORCID id: 0000-0002-0289-148X)

Katarzyna Dettlaff (ORCID id: 0000-0002-5986-7544)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Benzydamine benefits and risks

Benzydamine (chemical name: 1-benzylindazol-3-yl)oxy-N,N-dimethylpropan-1-amine), is a drug that has been used in medicine for over half a century. It belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); however, it has a different action mechanism than other drugs within this group. It is a weak prostaglandin inhibitor, and it does not inhibit cyclooxygenase nor lipoxygenase. Its anti-inflammatory action is due to the inhibition of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β . Benzydamine also has anti-edema, analgesic, antimicrobial, and local anesthetic properties. Benzydamine is registered only in topical dosage forms in Poland, i.e., lozenges, mouthwashes, sprays for the mouth and throat, a powder for a vaginal solution, and a ready-made irrigation solution. This drug is characterized by high safety use because administered topically, it achieves high concentrations in inflamed tissues, but systemic absorption is slight in this case. It causes that also children, pregnant, and breastfeeding women can take it.

Despite the long history of benzydamine, new applications are still being researched. Clinical trials conducted in many sites worldwide have proven this drug's efficacy in preventing postoperative sore throat (POST) and treating inflammation after radiotherapy in patients with head and neck cancer. Moreover, new forms of the drug are being developed, including prolonged action, increasing the patient's comfort and therapy effectiveness.

Benzydamine can penetrate the blood-brain barrier; when taken in high oral doses, significantly exceeding therapeutic doses causes psychoactive effects, most likely associated with the activation of 5 HT_{2A} serotonin receptors. After taking over 500 mg of this compound, visual and auditory hallucinations, hallucinations, feeling unreal, psychomotor agitation, and euphoria may occur. Therefore the non-medical use of benzydamine has been observed globally for several decades, including Italy, Romania, Turkey, Brazil, and also Poland.

Keywords: benzydamine, anti-inflammatory drug, psychoactive drug, hallucination.

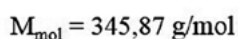
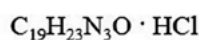
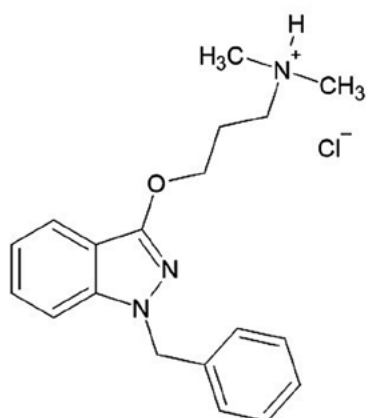
© Farm Pol, 2021, 77(1): 25–33

Wprowadzenie do lecnictwa

Benzydamina jest substancją leczniczą zsyntezowaną w laboratorium firmy Angelini we Włoszech w 1964 r., do lecnictwa została wprowadzona dwa lata później [1]. Chemicznie jest to 3-[(1-benzylo-1*H*-indazol-3-ilo)ksy]-*N,N*-dimetylopropan-1-amina, III rzędowa amina pochodna 1-indazolu stosowana w lecnictwie w formie chlorowodoru (**rycina 1**).

Mechanizm działania

Benzydamina, choć należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), wykazuje inny mechanizm działania niż pozostałe leki z tej grupy. Jest słabym inhibitorem prostaglandyn, w przeciwieństwie do kwasu acetylosalicylowego, nie hamuje cyklooksygenazy ani lipooksygenazy w szlaku przemian kwasu arachidonowego. W związku z tym, nie hamuje też syntezy leukotrienów [2, 3]. Właściwości przeciwzapalne benzydaminę wynikają z hamowania prozapalnych cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α) i interleukiny-1 β (IL-1 β), lecz bez znaczącego wpływu na inne cytokiny prozapalne (IL-6 i 8) lub cytokiny przeciwzapalne. Podejrzewa się też inne mechanizmy działania, w tym hamowanie wybuchu tlenowego neutrofilii, jak również stabilizację błony, na co wskazuje hamowanie degranulacji neutrofilii i stabilizacja lizosomów. Działanie miejscowo znieczulające benzydaminę wiąże się z oddziaływaniem na kanały kationowe oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α). Benzydamina słabo wpływa na gorączkę, która jest wskaźnikiem czynnościowej reakcji ogólnoustrojowej [3].



Rycina 1. Struktura chemiczna chlorowodoru benzydaminę.
Figure 1. Chemical structure of benzydamine hydrochloride.

Właściwości przeciwdrobnoustrojowe

Poza właściwościami przeciwzapalnymi, przeciwbólowymi i przeciwozłonowymi oraz miejscowym działaniem znieczulającym, benzydamina wykazuje także działanie przeciwdrobnoustrojowe. Zbadana została wrażliwość na benzydaminę takich bakterii jak: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* [2, 4] oraz grzybów z rodzaju *Candida* [5]. Zestawienie minimalnych stężeń hamujących (MIC) dla różnych drobnoustrojów przedstawiono w **tabeli 1**.

Dla większości bakterii wartość MIC jest w zakresie 100–1000 mg/l, a dla grzybów z gatunku *Candida* 12,5–500 mg/l, czyli poniżej zwykle stosowanych stężeń leku (preparaty doustne: 0,15–0,30%, tj. 1500–3000 mg/l, a preparaty do irygacji: 0,05–0,10%, tj. 500–1000 mg/l), co dowodzi skuteczności działania przeciwdrobnoustrojowego tych preparatów. W badaniach Slukin i wsp. wykazano także, że efekt hamujący benzydaminę na wzrost probiotycznego szczepu bakterii *Lactobacillus acidophilus* był niewielki, tzn. MIC w tym przypadku wynosiło aż 20000 mg/l (tj. 2%) [4].

Wykazano także, że stosując miejscowo równocześnie benzydaminę i niektóre antybiotyki (tetracyklinę, chloramfenikol), można zaobserwować synergizm działania przeciwbakteryjnego. Jest on spowodowany wydajniejszym procesem wchłaniania tych antybiotyków przez bakterie w obecności benzydaminę [3].

Wchłanianie i metabolizm

Doustne dawki benzydaminę są dobrze wchłaniane, jej biodostępność wynosi 87% [6, 7]. Lek wiąże się z białkami osocza w stopniu nieprzekraczającym 20%. Po podaniu miejscowym (np. w jamie ustnej) benzydamina dobrze się wchłania, osiągając wysokie stężenie w tkankach objętych procesem zapalnym, lecz ogólnoustrojowe wchłanianie jest w tym przypadku bardzo niskie w porównaniu z dawkami doustnymi (<10% dawki) [7]. Niskie wchłanianie leku podczas podaży miejscowej jest korzystne, gdyż ogranicza możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Okres półtrwania tego leku wynosi około 8 godzin [7]. Benzydamina jest metabolizowana w wątrobie na drodze reakcji utleniania, sprzęgania i dealkilacji [8], a 50–65% leku jest wydalane z moczem w niezmienionej formie. Główne dwa metabolity to: *N*-tlenek benzydaminę oraz 1-(*p*-hydroksybenzylo)-3-(3-dimetyloaminopropoxy)-1*H*-indazol (**rycina 2**) [3].

Tabela 1. Minimalne stężenie hamujące chlorowodoru benzydamininy dla różnych mikroorganizmów – przegląd piśmiennictwa [2, 4, 5].
Table 1. Minimal inhibitory concentration of benzydamine hydrochloride for various microorganisms – review of the literature [2, 4, 5].

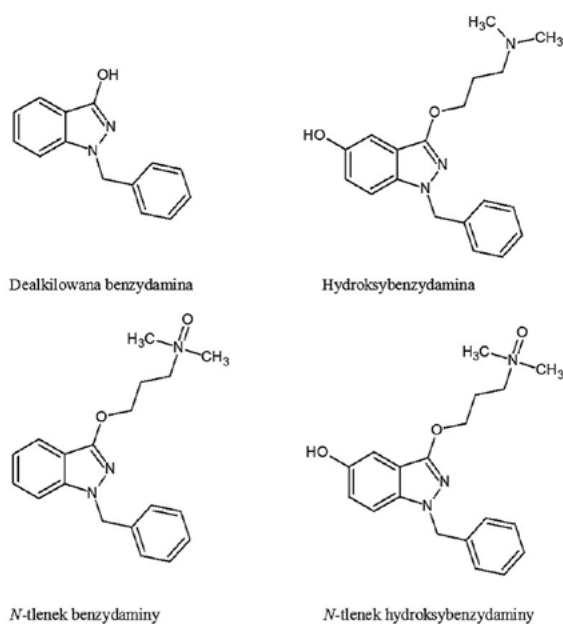
Gatunek	Szczep	Minimalne stężenie hamujące [mg/l]	Piśmiennictwo
Bakterie Gram–ujemne			
<i>Escherichia coli</i>	K261	1024	4
	ATCC 25922	512	4
	ATCC 8739	125–500*	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B1470k/16	512	4
	izolat	125–500*	2
<i>Neisseria meningitidis b</i>	izolat	250–2000*	2
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 13315	250–1000*	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 7244	500–2000*	2
Bakterie Gram–dodatnie			
<i>Enterococcus faecalis</i>	845	512	4
<i>Enterococcus faecium</i>	Ya235	256	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25922	512	4
	244/228	512	4
	839	256	4
	ATCC 6538 P	250–1000*	2
	ATCC 12228	125–250*	2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12386	320	4
<i>Streptococcus mitis</i>	HA102	640	4
	izolat	250	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	156	256	4
	izolat	125	2
Bakterie probiotyczne			
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	L1	20000	4
Grzyby			
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404	500–>2000*	2
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	125–500*	2
	ATCC 10231	12,5	5
<i>Candida glabrata</i>	H16	50	5
<i>Candida krusei</i>	H32	25	5
<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 13803	12,5	5

*w zależności od zastosowanego podłoża

Preparaty dostępne w Polsce

Działanie benzydamininy jest wykorzystywane głównie w laryngologii i ginekologii. Na polskim rynku farmaceutycznym chlorowodorek benzydamininy jest substancją czynną tabletek do ssania, płynów do płukania, sprayów do jamy ustnej i gardła, a także proszku do sporządzenia roztworu dopochwowego oraz gotowego roztworu do irygacji (**rycina 3**).

Niezarejestrowane na terenie Polski, lecz dostępne w innych krajach świata są żele i kremy oraz tabletki powlekane z benzydamininą. Postacie półstałe zawierają od 3% do 5% substancji czynnej, a jej dawka w tabletkach wynosi zwykle 50 mg. W Polsce tabletki oraz krem były



Rycina 2. Metabolity benzydamininy [3].
Figure 2. Metabolites of benzydamine [3].



Rycina 3. Leki zawierające chlorowodorek benzydaminę dostępne na polskim rynku [9].

Figure 3. Drugs containing benzydamine hydrochloride available on the Polish market [9].

produkowane od lat 70. do 90. XX wieku pod nazwą Benalgin przez Polfę Pabianice [8].

Nowe preparaty benzydaminę

W różnych ośrodkach naukowych opracowywane są nowe postacie leku zawierające chlorowodorek benzydaminę zarówno do podania miejscowego do jamy ustnej [10–12], formy dopochwowe [13–16] oraz kontrolowane systemy uwalniania leku przy doustnej podaży o działaniu ogólnoustrojowym [17].

Szybko działającą formą doustną są lamelki, czyli polimerowe filmy rozpadające się w jamie ustnej (ang. *orodispersible film*, ODF), które pod wpływem śliny rozpadają się w kilka sekund po podaniu z uwolnieniem substancji leczniczej. Ta stosunkowo nowa postać leku ma duży potencjał kliniczny, zwłaszcza w przypadku pacjentów pediatrycznych i starszych, którzy mogą mieć trudności z polykaniem [18]. ODF są łatwe

w podaniu, stabilne, ponadto można indywidualizować ich dawkę, nie wymagają przyjmowania płynów w celu ich rozpadu. Istnieją także lamelki bioadhezyjne, które przylegają do nabłonka śluzówkowego i powoli uwalniają substancję leczniczą. Takie postacie leku opracowano na uniwersytecie w Brnie, gdzie zbadano osiem różnych składów lametek zawierających około 3 mg chlorowodoru benzydaminę i różne maltodekstryny, sorbitol lub ksylitol oraz krospowidon i stwierdzono, które składniki są korzystniejsze dla właściwości filmu, a także, że można takie lamelki produkować w niewielkim laboratorium, np. w aptece [10].

Nową formą podania benzydaminę testowaną w leczeniu owrzodzeń jamy ustnej była postać bioadhezyjnego żelu. Ta postać leku zapewniała odpowiednie właściwości mechaniczne, zmniejszała częstotliwość dawkowania oraz gwarantowała zalety wynikające z użycia substancji bioadhezyjnych [11]. Podobne zastosowanie miał

zaprojektowany przez innych naukowców dwuwarstwowy plaster z benzydaminą oparty na hydroksypropylometylocelulozie (HPMC) oraz kilku rodzajach Eudragitu [12].

Podczas podania doustnego, aby uzyskać pożądane działanie ogólnoustrojowe, ważna jest częstotliwość podawania dawek, żeby utrzymywało się odpowiednie, terapeutyczne stężenie leku we krwi. Aby uniknąć kilkakrotnego podawania leku w ciągu dnia, opracowano hydrofilowe tabletki ze 150 mg benzydaminą, zawierające HPMC i chitozan. Zapewniały one kontrolowane dostarczanie oraz uwalnianie leku, pozwalające na jego dawkowanie raz na dobę [17].

Ten sam cel, przedłużonego działania bez potrzeby ponownej aplikacji leku, przyswiecał technologom z Uniwersytetu w Perugii (Włochy), opracowującym nowe dopochwowe postacie leku. Tradycyjne tabletki dopochwowe, globulki czy krem mają niedostateczny czas działania w miejscu podania (zbyt szybkie usuwanie preparatu przez mechanizmy samoczyszczania pochwy), dlatego też sporządzono adhezyjne żełe zawierające benzydaminę w stężeniu 0,5% i kombinację polimerów. Działanie tych preparatów porównywano z dostępnym na włoskim rynku kremem dopochwowym z benzydaminą. Po przeprowadzeniu analiz uwalniania substancji leczniczej oraz właściwości reologicznych, a także badań *ex vivo* oceniających bioadhezję i leczenie błony śluzowej pochwy, jako najlepsze wytypowano żełe adhezyjne zawierające 3% karboksymetylocelulozę sodową i alkohol cetylostearynowy [13]. W tym samym zespole badawczym opracowano mukoadhezyjne tabletki dopochwowe z benzydaminą (dawka 25 mg), do których sporządzenia użyto HPMC i Carbopolu oraz ich mieszaniny. Oceniono, że tabletki oparte na HPMC mają najlepsze parametry, charakteryzują się najdłuższym i całkowitym uwalnianiem leku (do 40 godzin) [14].

Testowane klinicznie w Szwajcarii nowe globulki z benzydaminą (6 mg) były lekiem złożonym, który zawierał także ekonazol (150 mg) – pochodną imidazolu o działaniu przeciwgrzybiczym. Połączenie tych dwóch substancji leczniczych o znanym działaniu pozwalało uzyskać podczas leczenia kandydozy pochwy i sromu efekt przeciwwzapalny i znieczulający, przez co taka terapia była bardzo dobrze tolerowana przez pacjentki [15].

Projektując mukoadhezyjne postacie dopochwowe wykorzystywane były też nanoformulacje. Oceniono, że dopochwowe adhezyjne lipozele z benzydaminą umieszczaną w liposomach charakteryzują się lepszymi parametrami kontrolowanego uwalniania leku niż w przypadku klasycznych lipozelei [16].

Badania kliniczne benzydaminą

Zapobieganie pooperacyjnego bólu gardła

Pooperacyjny ból gardła (ang. *postoperative sore throat*, POST) jest negatywnym czynnikiem, który wpływa na satysfakcję pacjenta i wydłuża jego powrót do zdrowia.

W przeprowadzonej w 2018 r. metaanalizie 13 badań klinicznych, obejmujących 1842 pacjentów zebrano dowody skuteczności benzydaminą w zapobieganiu POST. Ból pooperacyjny w grupach otrzymujących benzydaminę względem grup otrzymujących placebo oceniono współczynnikiem ryzyka, który wynosił średnio 0,31, co oznacza, że grupa otrzymująca w porównaniu z grupą placebo około trzy razy rzadziej zgłaszała dolegliwości bólowe. Co więcej, nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tego leku [19].

Jednym z takich badań było randomizowane, podwójnie ślepe badanie prospektywne z udziałem 200 dorosłych pacjentów mające na celu ocenę częstości występowania bólu gardła, kaszlu i chrypki po intubacji dotchawiczej. W grupie badanej stosowano 30-sekundowe płukanie gardła 0,15% roztworem chlorowodoru benzydaminą, na 5 minut przed zabiegiem wymagającym intubacji, w grupie kontrolnej płukanie gardła za pomocą placebo. W grupie badanej obserwowano znaczne zmniejszenie bólu do 14% po 4 godzinach w porównaniu z grupą placebo, gdzie odsetek pacjentów z bólem wynosił 74%. Kolejnym pozytywnym efektem w grupie badanej był brak chrypki po ekstubacji. Tuż po zabiegu skarżył się na nią co czwarty pacjent w grupie badanej, a w grupie kontrolnej co drugi. Po 4 godzinach od ekstubacji różnice były wyraźniejsze, ból odczuwało tylko 9% pacjentów, którzy otrzymali lek (53% w grupie placebo). Stwierdzono też, że wpływ benzydaminą na występowanie kaszlu po operacji nie był statystycznie istotny [20].

Skuteczność chlorowodoru benzydaminą była również oceniana z uwzględnieniem różnych sposobów aplikacji u pacjentów poddanych intubacji. Badano, czy korzystniejsze jest podanie leku poprzez spryskanie mankietu rurki dotchawiczej, czy jamy ustno-gardłowej, czy wykorzystanie obu sposobów jednocześnie. Wykazano, że wszystkie metody podania benzydaminą zmniejszają występowanie POST, lecz nie ma statystycznie znaczących różnic między sposobami podania, nie zaobserwowano też dodatkowego efektu przy podawaniu leku obu sposobami równocześnie [21]. Alternatywą dla intubacji jest stosowanie maski krtaniowej, jednakże ten wyrób medyczny także powoduje ucisk i zmniejszenie przepływu krwi w błonie śluzowej gardła, który może prowadzić do urazu gardła, tak jak w przypadku użycia

rukki dotchawiczej. Wykazano, że podanie chlorowodoru benzydamininy w sprayu przed zabiegiem z użyciem maski krtaniowej łagodzi ból gardła po zabiegu zarówno w spoczynku, jak i w czasie polykania [22]. Podobne badania w zapobieganiu POST były przeprowadzone u pacjentów poddawanych tyreoidektomii. Tym razem badacze nie tylko porównywali wyniki grupy otrzymującej 0,3% roztwór benzydamininy do wyników grupy otrzymującej w tej samej postaci placebo (0,9% roztwór chlorku sodu), ale także konfrontowali je z wynikami pacjentów przyjmujących lidokainę (10% roztwór). Każdy lek rozpylano trzykrotnie na mankiet rurki dotchawiczej 10 sekund przed intubacją. Okazało się, że benzydamina powoduje wyraźne obniżenie POST po operacji i jest około dwukrotnie skuteczniejsza od lidokainy [23]. Podobne badania przeprowadzili lekarze z Aleksandrii, porównywali działanie benzydamininy w 5% żelu z preparatami lidokainy w 5% żelu i 10% aerozolu. Wykazano, że benzydamina najlepiej zmniejszała nasilenie oraz częstość POST po intubacji dotchawiczej [24].

Inny zespół naukowców badał, czy występuje synergizm działania przeciwbólowego lidokainy z benzydaminą, gdy zostaną podane przed zabiegiem endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Potwierdzono korzyść takiej procedury, gdyż w grupie pacjentów przyjmujących oba leki była łatwiejsza intubacja przetyku, a także mniejszy odsetek pacjentów odczuwał ból gardła po zabiegu [25].

Innym przykładem badań nad skutecznością przeciwbólową benzydamininy były badania nad stosowaniem jej wraz z glukonianem chlorheksydyny w postaci kompresów podczas operacji ortognatycznych (najczęściej osteotomii dwuszcękowej). Naukowcy z Ankary stwierdzili, że procedura ta osiągnęła zamierzony efekt przeciwbólowy. Zaobserwowali ponadto obniżenie przypadków nudności i wymiotów po takich operacjach w grupie badanej, lecz różnica w porównaniu z grupą otrzymującą placebo nie osiągnęła istotności statystycznej [26].

Leczenie stanów zapalnych po radioterapii

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest częstym powikłaniem po radioterapii u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. W wyniku pojawienia się stanu zapalenia, chory odczuwa ból, pojawia się rumień, wrzody, zaburzenia smaku, odwodnienie, niedożywienie oraz zwiększone ryzyko infekcji. Przy ciężkich powikłaniach po radiacji chory może przyjmować tylko pokarmy płynne, a niekiedy żywienie doustne musi być całkowicie wykluczone [27–29], dlatego też poszukiwane są środki łagodzące procesy zapalne w obrębie jamy ustnej i gardła. Benzydamina była wykorzystywana do

tego celu w wielośrodkowym badaniu klinicznym w USA i Kanadzie. Na podstawie analizy wyników 172 pacjentów stwierdzono, że jest skuteczna w profilaktyce zapalenia błony śluzowej spowodowanej radioterapią. Pacjenci, którzy płukali gardło 0,15% roztworem tego leku 4–8 razy dziennie w okresie od 2 tygodni przed radioterapią do 3 tygodni po napromieniowywaniu, mieli znacznie mniej owrzodzeń i rumieni niż w grupie kontrolnej. Wykazano, że przy radioterapii dawkami dziennymi < 2,2 Gy ochrona benzydamininy jest skuteczna, co więcej, zauważono, że jej podawanie pozwoliło ograniczyć stosowanie leków przeciwbólowych [27]. Do tego samego wniosku doszli naukowcy z uniwersytetu w Teheranu, wykazali też, że w grupie stosującej benzydaminę było mniej powikłań związanych z zapaleniem błony śluzowej po radioterapii, co przyczyniło się do rzadszego przerywania leczenia przez pacjentów [30].

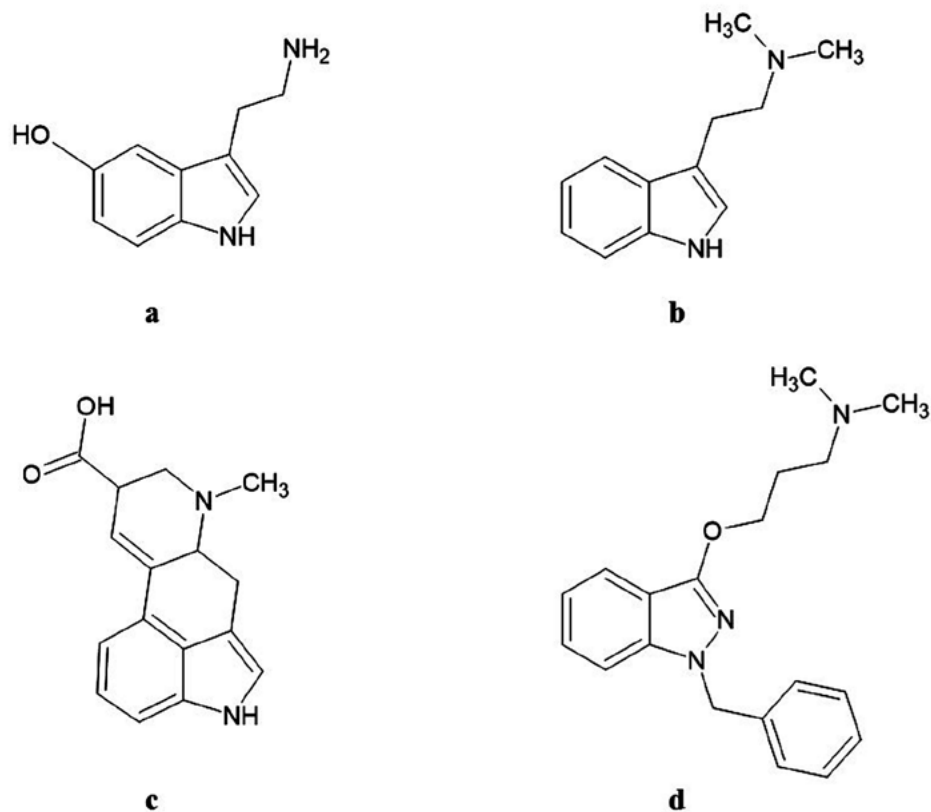
Inne badanie obejmujące 60 pacjentów, którzy z powodu nowotworu głowy i szyi byli poddani radioterapii oraz chemioterapii (cisplatyną lub karboplatyną) dowiodło, że benzydamina podawana dwa razy dziennie poprzez płukanie jamy ustnej i gardła zapobiega zapaleniu błony śluzowej, a także zmniejsza istniejące odczyny zapalne u pacjentów poddanych tego typu leczeniu. Stwierdzono także, że w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących w ten sam sposób wodorowęglan sodu, w grupie tej nie zachodziła potrzeba stosowania leków przeciwrzybiowych [31].

W celu zmniejszenia stanów zapalnych jamy ustnej wywołanych radioterapią, porównano skuteczność chlorowodoru benzydamininy (0,15%), chlorheksydyny (0,2%) oraz jodopowidonu (5%). Stwierdzono, że chlorowodorek benzydamininy najlepiej opóźnia popromienne powikłania zapalne błony śluzowej oraz związany z nimi ból [29].

Poza tymi dwoma głównymi nurtami badań klinicznych nad benzydaminą testowano jej skuteczność w zapobieganiu tworzenia się płytki nazębnej (podaż wraz z chlorkiem cetylopirydyniowym) [32] oraz w przebiegu paciorkowcowych infekcji gardła i migdałków (wraz z chlorheksydyną pomocniczo przy terapii fenoksymetylopenicyliną) [33]. W obu tych przypadkach wykazano korzyść z podania benzydamininy i nie stwierdzono jej działań niepożądanych.

Niemedyczne zastosowanie benzydamininy

Ponieważ benzydamina przenika barierę krew-mózg, po doustnym zażyciu wysokiej dawki leku, przekraczającej dawkę terapeutyczną, pojawiają się działania psychoaktywne. Doniesienia o zażywaniu benzydamininy w celu odurzającym docierały



Rycina 4. Budowa chemiczna serotoniny (a), dimetylotryptaminy (b), kwasu lizergowego (c) i benzydamin (d).
Figure 4. Chemical structure of serotonin (a), dimethyltryptamine, lysergic acid (c) and benzydamin (d).

z wielu części świata, m.in.: Brazylii, Włoch, Polski, Rumuni i Turcji [8, 34–37]. W Brazylii początki odurzania się tą substancją datuje się na lata 90. XX w. Stała się ona bardzo popularna przez imprezy rave, które nosiły nazwę Benflogin Party. Nazwa ta wywodzi się od obecnego na tamtejszym rynku preparatu zawierającego benzydaminę [35]. W Polsce w celu halucynogennym najczęściej przyjmowany jest doustnie preparat benzydamin przeznaczony do sporządzania roztworów do irygacji pochwy, ponieważ występuje on w formie proszku, którego jedna dawka zawiera aż 500 mg tej substancji [8, 38]. Nie bez znaczenia dla coraz częstszej intoksykacji benzydaminą w celach rekreacyjnych jest dostępność (lek wydawany bez recepty) i niska cena preparatu. Ochronę przed przedawkowaniem stanowi bardzo nieprzyjemny, słony smak preparatu oraz podrażnienie żołądka powodujące wymioty [8].

Zaobserwowano, że benzydamina zażyta w dawce powyżej 500 mg powoduje euforię, omamy wzrokowe i słuchowe, halucynacje, niepokój, pobudzenie, trudności z koordynacją ruchu, osłabienie mięśni, zwłaszcza kończyn dolnych, suchość w ustach, trudności z koncentracją, napady drgawkowe kloniczno-toniczne. Czasem też występują także zaburzenia czynności układu pokarmowego, takie jak: nudności, bóle brzucha i wymioty.

Mechanizm działania psychoaktywnego benzydamin nie jest do końca znany. Ponieważ wykazuje ona strukturalne podobieństwo do cząsteczki serotoniny, związane z obecnością ugrupowania indolu, przypuszcza się, że aktywuje receptory serotoninowe 5-HT_{2A} [39]. Ten sam mechanizm powstawania halucynacji jest znany u pochodnych kwasu lizergowego oraz dimetylotryptaminy, które także w swej strukturze zawierają ugrupowanie indolu [40]. Podobieństwa elementów struktury tych związków przedstawiono na **rycynie 4**.

Benzydamina zwiększa także aktywność dopaminergiczną w układzie limbicznym, co prowadzi do zmiany postrzegania rzeczywistości i występowania omamów i halucynacji [41]. Ponadto, w badaniach na szczurach udowodniono krzyżową wrażliwość na benzydaminę i kokainę oraz heroinę [1].

Wyodrębniono cztery fazy doznań psychopatologicznych benzydamin:

- faza I – charakteryzuje się poczuciem nadzwyczajnej lekkości, unoszenia się w powietrzu, z odczuwaniem braku kończyn, a w zakresie doznań wzrokowych – zakrzywienie światła, powidokami;
- faza II – odczuwane są spontaniczne omamy, widzenie jest niestabilne;
- faza III – następuje po 2 do 4 godzin od przyjęcia leku, omamy stają się chaotyczne, następuje

pobudzenie z doznaniem oddzielenia się ciała lub jego pokawalkowania, są odczucia dźwięków przenikających przez ciało;

- faza IV – zejściowa, następuje po 1–2 godzinach od fazy III i powstaje w niej szczegółowa pamięć doznań [8, 41].

Działanie psychoaktywne benzydaminę może utrzymywać się do 12 godzin, jednak czas ten może ulec skróceniu lub wydłużeniu. Gdy objawy ustępują, może pojawić się duży niepokój, splątanie, uczucie odrealnienia, złe samopoczucie, drżenie rąk, bezsenność, bóle i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło [38].

Podsumowanie

Benzydamina jest lekiem stosowanym w stanach zapalnych gardła oraz infekcjach ginekologicznych. W obrocie na terenie Polski są jej preparaty zewnętrzne, dostępne bez recepty, które wykazują miejscowe działanie, przez co charakteryzują się wysokim stopniem bezpieczeństwa. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały skuteczność prewencyjnego stosowania benzydaminę w celu ograniczenia pooperacyjnego bólu gardła związanego z intubacją pacjenta. Ponadto, stwierdzono ochronne i lecznicze działanie benzydaminę w stanach zapalnych gardła wywołanych radioterapią u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Niestety, odkryto psychoaktywne działanie benzydaminę i odnotowuje się, zarówno w Polsce, jak i w innych częściach świata, przyjmowanie wysokich dawek tego leku (≥ 500 mg) w celu niemedycznym. Najczęściej dla wywołania omamów i halucynacji stosowana jest benzydamina doustnie w postaci tabletek dostępnych w niektórych państwach lub w postaci proszku przeznaczonego do sporządzania roztworów do irygacji pochwy [35–39]. Zażycie takich dużych dawek benzydaminę może powodować poważne, wymagające hospitalizacji powikłania, takie jak: utratę przytomności, pobudzenie układu wegetatywnego, nasilone pobudzenie psychoruchowe, napady drgawkowe i/lub przejściowe osłabienie mięśni [8].

Można rozważyć, czy zasadna byłaby zmiana dostępności ginekologicznych produktów leczniczych zawierających benzydaminę w dawce 500 mg z OTC na kategorię leków dostępnych jedynie na podstawie recepty (Rx). Jednakże leki te używane zgodnie z przeznaczeniem są bezpieczne i mogą być stosowane nawet przez kobiety w ciąży lub karmiące piersią [42]. Zgodnie z ustawą Prawo Farmaceutyczne [43], w przypadku gdy zachodzi uzasadnione podejrzenie niemedycznego użycia produktu leczniczego, farmaceuta może odmówić jego wydania. Dlatego też powinniśmy pamiętać

o tym, że benzydamina, popularny lek o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym, miejscowo znieczulającym i odkażającym przyjęty doustnie w dużej dawce staje się halucynogenem.

Piśmiennictwo

1. Avvisati R, Meringolo M, Stendardo E, Malavasi E, Marinelli S, Badiani A. Intravenous self-administration of benzydaminę, a non-steroidal anti-inflammatory drug with a central cannabinoidergic mechanism of action. *Addict Biol.* 2018; 23(2): 610–619.
2. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydaminę, a non-steroid anti-inflammatory agent. *J Chemother.* 1992; 4(6): 347–352.
3. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydaminę. *Inflammopharmacology.* 1998; 6(2): 95–107.
4. Slukin PV, Fursova NK, Briko NI. Antibacterial activity of benzydaminę hydrochloride against clinical isolates of bacteria, isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiol Vac Prev.* 2018; 17(6): 11–18.
5. Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, Martinez-De-Oliveira J, Fonseca AF, Márdh PA. Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000; 8(3–4): 124–137.
6. Abd-Elsalam HAH, Al-Ghobashy MA, Zaaza HE, Ibrahim MA. Stability of catechins in green tea nutraceutical products: Application of solid phase extraction-thin layer chromatography densitometry. *Food Chem.* 2014; 156: 94–99.
7. Baldock GA, Brodie RR, Chasseaud LF, Taylor T, Walmsley LM, Catanese B. Pharmacokinetics of benzydaminę after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 1991; 12(7): 481–492.
8. Barwina M, Habrat B, Anand JS. Nadużywanie benzydaminę. *Alkoholizm i Narkomania* 2014; (1): 77–87.
9. <http://pub.rejestrzemydyczne.cs...> dostęp 2.11.2020.
10. Pechová V, Gajdziok J, Muselík J, Vetchý D. Development of Orodispersible Films Containing Benzydaminę Hydrochloride Using a Modified Solvent Casting Method. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(6): 2509–2518.
11. Yaprak Karavana S, Güneri P, Ertan G. Benzydaminę hydrochloride buccal bioadhesive gels designed for oral ulcers: Preparation, rheological, textural, mucoadhesive and release properties. *Pharm Dev Technol.* 2009; 14(6):623–631.
12. Sanghai P, Nandgude T, Poddar S. Formulation of Bilayer Benzydaminę HCl Patch Targeted For Gingivitis. *J Drug Deliv.* 2016; Article ID: 7598398, 1–9.
13. Perioli L, Ambrogi V, Venezia L, Giovagnoli S, Pagano C, Rossi C. Formulation studies of benzydaminę mucoadhesive formulations for vaginal administration. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009; 35(7): 769–779.
14. Perioli L, Ambrogi V, Pagano C, Massetti E, Rossi C. New solid mucoadhesive systems for benzydaminę vaginal administration. *Colloids Surfaces B Biointerfaces [Internet].* 2011; 84(2): 413–420.
15. Di Stefano AFD, Radicioni MM, Vaccani A, Caccia G, Focanti F, Salvatori E, i in. Phase I Study in Healthy Women of a Novel Antimycotic Vaginal Ovule Combining Econazole and Benzydaminę. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2020; Article ID 7201840: 1–11.
16. Tuğcu-Demiröz F. Vaginal delivery of benzydaminę hydrochloride through liposomes dispersed in mucoadhesive gels. *Chem Pharm Bull.* 2017; 65(7): 660–667.
17. Kose-Ozkan C, Savaser A, Tas C, Ozkan Y. The Development and In Vitro Evaluation of Sustained Release Tablet Formulations of Benzydaminę Hydrochloride and its Determination. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2010; 13(8): 683–689.
18. Scarpa M, Stegemann S, Hsiao WK, Pichler H, Gaisford S, Brecciani M, i in. Orodispersible films: Towards drug delivery in special populations. *Int J Pharm [Internet].* 2017; 523(1): 327–335.
19. Kuriyama A, Aga M, Maeda H. Topical benzydaminę hydrochloride for prevention of postoperative sore throat in adults undergoing tracheal intubation for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2018; 73(7): 889–900.
20. Gaikwad S, Rupwate K, Tendolkar B. A prospective, randomized, double blind, placebo controlled clinical trial to study efficacy and safety of benzydaminę 0.15% gargles in prevention of postoperative sore throat. *Int J Res Med Sci.* 2016; 4(6): 2420–2427.
21. Huang YS, Hung NK, Lee MS, Kuo CP, Yu JC, Huang GS, i in. The effectiveness of benzydaminę hydrochloride spraying on the endotracheal tube cuff or oral mucosa for postoperative sore throat. *Anesth Analg.* 2010; 111(4): 887–891.

22. Kati I, Tekin M, Silay E, Huseyinoglu UA, Yildiz H. Does benzydamine hydrochloride applied preemptively reduce sore throat due to laryngeal mask airway? *Anesth Analg*. 2004; 99(3): 710–712.
23. Kim D, Jeong H, Kwon J, Kang S, Han B, Lee EK, i in. The effect of benzydamine hydrochloride on preventing postoperative sore throat after total thyroidectomy: a randomized-controlled trial. *Can J Anesth*. 2019; 66(8): 934–942.
24. Mekhemar NA, El-agwany AS, Radi WK, El-Hady SM. Comparative study between benzydamine hydrochloride gel, lidocaine 5% gel and lidocaine 10% spray on endotracheal tube cuff as regards postoperative sore throat. *Brazilian J Anesthesiol*. 2016; 66(3): 242–248.
25. Ibiş M, Arhan M, Ibiş T, Önal IK, Erdal H, Utku ÖG. Lidocaine versus lidocaine plus benzydamine as a topical anesthesia regimen for unsedated upper gastrointestinal endoscopy: A comparison study. *Turkish J Gastroenterol*. 2015; 26(3): 224–227.
26. Vural Ç, Yurttutan ME, Sancak KT, Tüzüner AM. Effect of chlorhexidine/benzydamine soaked pharyngeal packing on throat pain and postoperative nausea & vomiting in orthognathic surgery. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2019; 47(12): 1861–1867.
27. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, i in. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer*. 2001; 92(4): 875–885.
28. Sahebamee M, Mansourian A, Mohammad MHM, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, i in. Comparative efficacy of aloe vera and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: A triple-blind, randomised, controlled clinical trial. *Oral Heal Prev Dent*. 2015; 13(4): 309–315.
29. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemp Clin Dent*. 2011; 2(1): 8.
30. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009; 18(2): 174–178.
31. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, i in. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018; 26(3): 879–886.
32. Herrera D, Santos S, Ferrús J, Barbieri G, Trombelli L, Sanz M. Efficacy of a 0.15% benzydamine hydrochloride and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse on 4-day de novo plaque formation. *J Clin Periodontol*. 2005; 32(6): 595–603.
33. Cingi C, Songu M, Ural A, Erdogmus N, Yildirim M, Cakli H, i in. Effect of chlorhexidine gluconate and benzydamine hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: Multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol*. 2011; 125(6): 620–625.
34. Anand JS, Lukasik-Głębocka M, Korolkiewicz RP. Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (tantum rosa). *Clin Toxicol*. 2007; 45(2): 198–199.
35. Opaleye ES, Noto AR, Sanchez ZVDM, De Moura YG, Galduróz JCF, Carlini EA. Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009; 31(3): 208–213.
36. Settimi L, Davanzo F, Lauria L, Casini ML, Ferrazin F. Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: Analysis of cases managed by a National Poison Control Centre. *BMJ Open*. 2012; 2(1): 1–7.
37. Balaban OD, Atagun MI, Yilmaz H, Yazar MS, Alpan LR. Benzydamine Abuse as a Hallucinogen: A Case Report. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2013; 23(3): 276–279.
38. Motyka M, Marcinkowski JT. Nowe metody odurzania się. Cz. I. Leki dostępne bez recepty wykorzystywane w celach narkotycznych. *Probl Hig Epidemiol*. 2014; 95(4): 816–822.
39. Jakubowski P, Puchala Ł, Waldemar G. Recreational use of popular OTC drugs – Pharmacological review. *Farmacacia*. 2018; 66(2): 209–215.
40. Gürü M, Şafak Y, Cengiz GF, Kuru E, Örsel S. Chronic psychosis related to benzydamine hydrochloride abuse. *Neurocase*. 2019; 25(3–4): 156–158.
41. Królik E, Palacz J, Wiela-Hojeńska Anna, Piwowar A. Toksyczność wybranych leków dostępnych bez recepty. Toxicity of certain selected over-the-counter drugs. *Farm Wspól*. 2014; 7: 1–7.
42. Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego TANTUM ROSA, 53,2 mg/g, proszek do sporządzenia roztworu dopochwowego <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.aspx?tytupe=6559-c>. Dostęp 23.12.2020.
43. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. „Prawo Farmaceutyczne” Art. 96 ust. 5. (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>. Dostęp 23.12.2020.