

Н.В. Бездітко, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків; Н.А. Цубанова, д.фарм.н., професор кафедри фармакології Львівської медичної академії ім. А. Кривинського

Коли два краще за один: декілька слів про комбіновані лікарські препарати в разі болю в горлі

Сучасна медицина має значний арсенал різних методів лікування (хірургія, фізіотерапія, рефлексотерапія, лазеротерапія тощо), але найпоширенішим (як і раніше) залишається фармакотерапія. Саме зі створенням нових ліків пов'язують свої надії щодо підвищення ефективності та безпеки лікування найрізноманітніших захворювань як лікарі, так і пацієнти. І ці сподівання вже багато разів виправдовувалися. Отже, які шляхи створення нових лікарських препаратів можливі на сучасному етапі розвитку фармації та медицини?

Безумовно, це шлях розробки нових ліків на основі синтезу оригінальних молекул із новими фармакологічними властивостями. Шлях складний, трудомісткий, фінансово затратний і дуже довгий. Час від синтезу нової молекули до препарату на аптечній полиці займає 10-15 років. Інший варіант – поглиблене вивчення вже відомих сполук, відкриття в них нових властивостей, отже, й нових показань до застосування. Класичний приклад – ацетилсаліцилова кислота, яка з таблетки від головного болю перетворилася на антиагрегант із потужною доказовою базою. Цей шлях є набагато менш витратним і швидшим. На жаль, далеко не кожна молекула містить у собі приховані резерви; не кожному науковцю вдається ці резерви відшукати. Дуже перспективним є «класичний» шлях підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії за рахунок синергізму (сумації або потенціювання ефекту) різних фармакологічно-активних молекул у разі їхнього поєднання в одному лікарському препараті. При такому підході можливі одночасний вплив на різні ланки патологічного процесу та покращення результатів лікування за використання найменших доз кожної діючої речовини [2]. Принцип комплексної терапії – стандарт лікування більшості захворювань. Водночас існують численні наукові докази того, що фіксовані комбінації кількох діючих речовин не лише є зручнішими в застосуванні, а й значно підвищують комплаєнс пацієнтів і позитивно впливають на результати лікування.

Напередодні зими та сезону застуд цілком обґрунтовано приділити увагу фіксованій комбінації, призначеній для симптоматичного лікування захворювань, що характеризуються подразненням горла, слизової оболонки порожнини рота і ясен, фарингіту, ларингіту. До складу цієї фіксованої комбінації входять бензидамін і цетилпіридиній хлорид (ЦПХ) [1].

Бензидамін – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із фармакологічними властивостями, відмінними від інших сполук цієї фармакологічної групи; він має зовсім іншу хімічну будову, ніж інші НПЗП. Саме відмінності в структурі можуть пояснити інший механізм протизапальної дії бензидаміну. Так, НПЗП інгібують фермент циклооксигеназу (ЦОГ), внаслідок чого виникає зниження синтезу простагландинів (ПГ), зокрема ПГ E2 (ПГЕ2) –

одного з ключових медіаторів запалення та болю. Бензидамін не впливає на рівень ПГЕ2, а запобігає вивільненню прозапальних цитокінів (невеликих білкових сполук, які регулюють міжклітинні взаємодії в організмі), особливо фактора некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкіну 1β (IL-1β) [8, 11]. Зменшення синтезу прозапальних цитокінів TNF та IL-1β спричиняє зниження активності ЦОГ-2, що, своєю чергою, сприяє зменшенню синтезу ПГЕ2.

Дослідження останніх років показали, що бензидамін може інгібувати хемотаксичну міграцію до осередку запалення моноцитів і макрофагів, а також блокувати фермент р38 MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) – ключовий регулятор біосинтезу прозапальних цитокінів [9]. Отже, бензидамін гальмує ранню, початкову стадію розвитку запалення.

Особливості хімічної структури, певна схожість молекули бензидаміну з молекулами місцевих анестетиків пояснюють його місцевоанестезувальні властивості. Як і місцеві анестетики, він зворотно блокує нервову провідність при місцевому застосуванні у відповідних концентраціях [12, 13].

Ще однією відмінною перевагою бензидаміну перед іншими НПЗП є основний характер його молекули (інші протизапальні засоби мають кислотний характер). Основні властивості дозволяють бензидаміну накопичуватися в запалених тканинах, де рН є кислішим [10].

Протизапальну та знеболювальну дію бензидаміну підтверджено доклінічними дослідженнями, в яких його дія була зіставною з напроксеном [3], кеторолаком [4]. У рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) продемонстровано, що місцеве застосування бензидаміну за вираженістю протизапального та знеболювального ефекту не поступається пероральному застосуванню ібупрофену [6], диклофенаку, флурбіпрофену в пацієнтів із запальним процесом у порожнині рота [5]. Показано, що в цієї категорії

хворих місцеве застосування бензидаміну не лише сприяє зменшенню ознак запалення, а й є ефективнішою альтернативою пероральним НПЗП – диклофенаку та флурбіпрофену в покращенні показників якості життя [5]. За гострого тонзилофарингіту клінічна ефективність перорального спрею на основі бензидаміну не поступалася комплексному спрею, що містить лізоцим/цетилпіридиній/лідоканін [7].

Найчастішою причиною болю в горлі є інфекційне запалення. Бактерії – причина фарингіту, тонзиліту та ларингіту (набагато рідше, ніж віруси), тому призначення антибіотиків у більшості випадків не виправдане [14]. Водночас наявність протиінфекційної дії у препараті для симптоматичного лікування болю в горлі є дуже бажаною. Молекула бензидаміну має незначний антисептичний ефект [15, 16], але може значно посилювати активність інших антибактеріальних засобів [17]. З огляду на це до фіксованої комбінації для симптоматичного лікування болю в горлі до бензидаміну додали ЦПХ.

ЦПХ – монокатіонне четвертинне з'єднання амонію, яке складається з четвертинного азоту, пов'язаного з гідрофобним гексадекановим бічним ланцюгом (рис.). Завдяки такій молекулярній структурі ЦПХ характеризується як амфотерна поверхнево-активна речовина [21].

ЦПХ – антисептичний засіб широкого спектра дії. Ця сполука, вперше описана в 1939 році, сьогодні активно використовується в розчинах для полоскання рота, зубних пастах, лосьйонах, пастилках, таблетках, спреях для горла, назальних спреях, а також у розчинах для знезараження продуктів харчування.

Механізм дії цього антисептичного засобу добре вивчено останніми роками. Бактеріальна цитоплазматична мембрана складається із вбудованих у подвійний шар фосфоліпідів молекул білків, ліпополісахаридів (грамнегативні мікроорганізми), ліпотейхоевої кислоти (грампозитивні). Вона несе



Н.В. Бездітко



Н.А. Цубанова

природний негативний заряд, що нейтралізується позитивно зарядженим іоном Ca²⁺. Молекула ЦПХ має позитивно заряджений іон піридину, здатний замінювати позитивний іон Ca²⁺. Гідрофобний «хвіст» молекули ЦПХ легко інтегрується в ліпідну мембрану та дезорганізує її. В результаті змінюються властивості плинності мембрани, порушуються функції вбудованих у мембрану білків. Зрештою мембрана руйнується, відбувається лізис клітини [18, 19]. Поверхнево-активні властивості ЦПХ ще більше підвищують його ефективність на макробіологічному рівні, оскільки дозволяють рівномірно покривати нерівні шорсткі поверхні [20].

Спектр протиінфекційної дії ЦПХ достатньо широкий, що пов'язано як з універсальним механізмом дії, так і з розмірами молекули. Склад клітинної стінки в грамнегативних бактерій є складнішим, ніж у грампозитивних; він не пропускає сполук із молекулярною масою >600 Да. Оскільки молекулярна маса ЦПХ становить 339 Да, він високоактивний як до грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. За допомогою флуоресцентного забарвлення, конфокальної та сканувальної електронної мікроскопії доведено здатність ЦПХ ушкоджувати мембрани бактерій у полімікробних біоплівках. Бактерії, які утворюють біоплівки в 50-1000 разів, є стійкішими до протимікробних препаратів, ніж їхні планктонні аналоги. Матрикс біоплівки, позаклітинні полімерні речовини уповільнюють дифузію ЦПХ по всій структурі біоплівки. Кількість різних видів бактерій у полімікробних біоплівках також може бути різною. З огляду на вищезазначені фактори вплив ЦПХ на мікроорганізми в біоплівках підтверджено в більшості проведених експериментальних досліджень, а його ефективність варіювала залежно від концентрації, часу впливу та умов застосування розчину ЦПХ [22, 23, 30].

В експериментах *in vitro* та *in vivo* показано, що ЦПХ має протигрибкову дію проти *S. albicans* і переваги перед іншими поширеними антисептиками [31, 32].

Віруси – найрозповсюдженіша причина фарингіту, тонзиліту та ларингіту, тому дуже важливою є здатність ЦПХ впливати саме на віруси. Наразі наявні дослідження щодо противірусної активності ЦПХ проти вірусів грипу, коронавірусів, вірусу простого герпесу. Віруліцидну активність ЦПХ щодо чутливих і стійких до осельтамівіру штамів вірусів грипу оцінювали

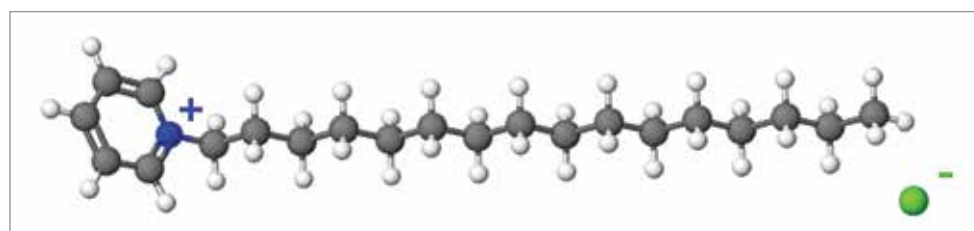


Рис. Хімічна структура ЦПХ

Нольори атомів: сірий – вуглець; білий – водень; блакитний – азот; зелений – хлор.

в експериментальних дослідженнях на культурі тканини, а також на моделі грипозної інфекції у мишей. Результати випробування показали, що ЦПХ чинить значну активність проти вірусу грипу через пряму віруліцидну дію за рахунок руйнування вірусної оболонки. Ознак розвитку стійкості не виявлено. Підвищення виживання мишей, які отримували ЦПХ, порівняно з мишами, котрі не одержували лікування, було зіставним із дією протигрипозного препарату осельтамівіру [28].

Тяжкий гострий респіраторний синдром зумовлює коронавірус SARS-CoV-2. Передача вірусу відбувається здебільшого шляхом поширення краплин слини чи аерозолу від інфікованої людини. Проведено систематичний огляд 6 РКД за участю 301 пацієнта. За результатами огляду зроблено висновок, що рідини для полоскання рота, що містять ЦПХ, є ефективними проти вірусного навантаження SARS-CoV-2 в слині *in vivo*. Можна припустити, що використання рідини для полоскання рота із ЦПХ в осіб із позитивним результатом на SARS-CoV-2 допомагає знизити заразність і тяжкість захворювання на COVID-19 [29].

В експерименті на культурі епітеліальних клітин і фібробластів ясен людини вивчалася противірусна дія ЦПХ проти вірусів простого герпесу-1 та -2, а також вірусів, резистентних до ацикловіру. Отримані результати продемонстрували, що препарати ЦПХ здатні обмежити реплікацію простого герпесу в інфікованих тканинах, а також зменшити його виділення [27].

Поява резистентності до ЦПХ вивчалася щодо бактерій порожнини рота, оскільки ЦПХ широко використовується в стоматологічній практиці та входить до багатьох безрецептурних засобів, як-от рідини для полоскання рота чи догляду за зубами. Після використання рідини із ЦПХ для полоскання рота 2 р/день протягом 6 тиж не виявлено ні колонізації ротової порожнини чужими мікроорганізмами, ні збільшення кількості грамнегативних бактерій. Автори дослідження оцінили отримані дані як відсутність резистентності до ЦПХ [25]. В іншому випробуванні вивчали ізоляти стафілокока з рук студентів-стоматологів, які використовували рукавички з покриттям ЦПХ. Виявлено, що жоден бактеріальний штам не вижив при дії ЦПХ протягом 30 хв. Отже, рукавички з покриттям ЦПХ не спричинили проблем із резистентністю мікробіоти шкіри на руках студентів-стоматологів [26]. Ризик резистентності до ЦПХ у неоральних бактерій досі, на жаль, систематично не досліджувався. Це питання потребує подальшого вивчення. Відсутність резистентності до ЦПХ у вірусів грипу продемонстрована в дослідженні D.L. Porkin і співавт. (2017).

Безпека застосування – не менш важлива, ніж ефективна характеристика антисептика. Безпека місцевого застосування ЦПХ підтверджується багаторічним досвідом використання різних засобів гігієни ротової порожнини, що містять ЦПХ у різній концентрації. Останніми роками проведено низку цілеспрямованих досліджень. У РКД здорові особи для поліпшення стану ясен протягом 6 міс застосовували гель, що містить 0,10% ЦПХ. Продемонстровано

статистично значуще покращення показників здоров'я ясен у групі ЦПХ порівняно з контрольною. Ефективність лікувального гелю підтверджено результатами мікробіологічного аналізу зразків зубного нальоту. Будь-яких небажаних явищ не спостерігалось [33]. Аналогічні результати отримано в РКД, де оцінювався вплив 6-місячного застосування ополіскувачів для рота, що містять 0,075 і 0,10% ЦПХ, на розвиток гінгівіту та зубного нальоту [34]. У РКД за участю 1727 хворих на тонзилофарингіт, асоційований із застудою, оцінювали ефективність і безпеку спрею для перорального застосування, що містить комбінацію лізоциму хлориду, а також ЦПХ. Досліджуваний препарат швидко та ефективно нівелював

симптоми гострого тонзилофарингіту, при цьому 97% пацієнтів перенесли його добре, дуже добре та чудово [35]. В подвійному сліпому РКД 250 дорослих отримували за болю в горлі комбіновані пастилки з різними дозами лідокаїну та постійною дозою ЦПХ. У разі використання вищих доз лідокаїну частка пацієнтів мала головний біль, декілька хворих – нетривале подразнення горла. За період оцінки не зареєстровано серйозних небажаних явищ [36]. Комбінацію ЦПХ із граміцидином у вигляді спрею в РКД отримували 94 пацієнти віком від 6 до 15 років із гострим нестрептококовим тонзилофарингітом. Дослідження показало високу ефективність та безпеку цього комбінованого спрею [37].

Отже, з огляду на вищезазначені дані підтверджено високу ефективність та безпеку використання бензидаміну і ЦПХ при лікуванні інфекційно-запальних патологічних процесів у порожнині рота й глотки, а також доцільність їхнього поєднання в одному препараті. Такий комбінований препарат у вигляді спрею з'явився на фармацевтичному ринку України – Зіпелор Плюс. Можна сподіватися, що Зіпелор Плюс посяде належне місце поряд із препаратом Зіпелор, що вже зарекомендував себе як ефективний та безпечний лікарський засіб.

Список літератури знаходиться в редакції.

При болю в горлі

ZipelOR^{Plus}

+ антисептик¹

ПОТРІЙНА ДІЯ

- знеболювальна¹
- протизапальна¹
- антибактеріальна¹

НПЗП¹

- бензидаміну гідрохлорид¹
- цетилпіридинію хлорид¹

Антисептик¹



¹ Інструкція до медичного застосування «Зіпелор Плюс»
 Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA/19354/01/01, від «5» травня 2022 р. (наказ МОЗ України від «19» вересня 2023 р. №1648). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /web-сайт: www.farmak.ua UKP/ПРОМО/12/2023/ЗІП_П/ДМ/002