

Механизм действия бензидамина НА ЛОКАЛЬНОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Г.В. ПОРЯДИН, Ж.М. САЛМАСИ, А.Н. КАЗИМИРСКИЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Порядин Геннадий Васильевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

Салмаси Жан Мустафаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

Казимирский Александр Николаевич – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 936-93-74

РЕЗЮМЕ

Локальные инфекционно-воспалительные заболевания – одна из наиболее часто встречающихся в медицинской практике патологий. Например, тонзиллофарингит – заболевание, которое встречается крайне часто в рутинной практике врача. На сегодняшний день на рынке имеется множество препаратов, призванных бороться с проблемой тонзиллофарингитов, однако разные средства обладают разным набором фармакологических действий, необходимых для корректной терапии. Также в гинекологической практике одной из наиболее частых проблем являются инфекционно-воспалительные заболевания вульвы и влагалища, такие как специфические и неспецифические вульвовагиниты. Для проведения местной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии также предлагается большое количество лекарственных средств разного механизма действия. В данном исследовании выделяются ключевые механизмы острого и хронического воспаления, на которые должны воздействовать эти лекарственные средства за счет своих фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Наибольшей совокупностью этих свойств обладает бензидамина гидрохлорид. Для него характерна выраженная противомикробная активность. Наряду с этим, он действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также грибы рода *Candida*, видов как *albicans*, так и *non-albicans* и позволяет бороться с этиологическим агентом инфекционно-воспалительных заболеваний. Также бензидамина гидрохлорид относится к так называемым цитокиновым НПВС, которые способны подавлять воспалительный процесс, не ингибируя ЦОГ, что, следовательно, не приводит к развитию побочных эффектов, связанных с избыточным снижением уровня простагландинов. Также рассматриваются биологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с различными звеньями местного иммунитета, демонстрируется патогенетическое обоснование применения бензидамина гидрохлорида для локальной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов.

Ключевые слова: бензидамин, острое местное воспаление, хроническое местное воспаление

Для цитирования: Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский совет*. 2018; 21: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Mechanisms of benzydamine action AGAINST LOCAL INFLAMMATORY PROCESS

Gennady V. PORYADIN, Jean M. SALMASI, Alexander N. KAZIMIRSKY

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Author credentials:

Poryadin Gennady Vasilievich – Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian

National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74
Salmasi Jean Mustafaevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, the Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74; e-mail: profjms@yandex.ru

Kazimirsky Alexander Nikolaevich – Dr. of Sci. (Bio.), Assistant Professor, Leading Researcher, Department of Molecular

Technologies, the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian

National Research Medical University», of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 936-93-74

ABSTRACT

Local inflammatory diseases caused by various infections are one of the most common pathologies in medical practice. For example, tonsillopharyngitis. This disease is extremely frequent for a physician's practice. There is a fair amount of drugs, which supposed to be helpful against tonsillopharyngitis, but different drugs are also not the same in their pharmacological effects. In gynecological practice, frequent diseases are specific and non-specific vulvovaginitis, which have inflammatory and infectious components. For administrating local pharmacotherapy in gynecology against inflammation, a large number of drugs with different mechanisms of action are proposed. In this study, we focused on key pathological mechanisms associated with acute and chronic inflammation, for which these drugs should be exposed by their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The best combination of these properties is available for benzydamine hydrochloride. Benzydamine hydrochloride has a wide antimicrobial activity against bacteria and *Candida* species both *albicans* and non-*albicans* strains and allows to influence on etiologic cause of the disease. Also benzydamine hydrochloride associated with «cytokine» mechanism of anti-inflammatory action, which means that he does not affect COX enzymes and it allows to avoid gastrotoxic adverse events. Also, in this work showed and discussed aspects of the interaction of benzydamine with local immune system and justification of useful usage the benzydamine for local therapy of acute and chronic inflammatory processes caused by various infections.

Keywords: benzydamine, acute local inflammation, chronic local inflammation

For citing: Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. Mechanisms of benzydamine action against local inflammatory process. *Meditsinsky Sovet* 2018; 21: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это типовой патологический процесс, распространенный в практической медицине, который развивается в ответ на местное повреждение и характеризуется альтерацией, расстройством микроциркуляции и пролиферацией, которые в конечном счете направлены на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление поврежденных им тканей. Повреждающими агентами, вызывающими воспаление, весьма часто выступают биологические факторы, в основном инфекционные. Классическим проявлением воспалительного процесса, вызванного инфекционным агентом, являются боль, гиперемия, отек и нарушение локальных функций, которые свойственны многим заболеваниям. Для подавления симптомов воспалительного процесса врачи и пациенты прибегают к использованию широкого арсенала лекарственных средств, обладающих различными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Поэтому выбор лекарственного средства требует более тщательного анализа совокупности его фармакологических свойств и характеристик. Такой подход в практической медицине повысит эффективность терапии на всех стадиях острого воспаления и обеспечит фокусное воздействие на ключевые патофизиологические маркеры хронического воспаления.

Кроме того, для повышения эффективности и безопасности местной фармакотерапии инфекционно-воспалительных процессов необходимо учитывать взаимодействие лекарственных средств с различными звеньями местного иммунитета. Это касается иммуностимулирую-

щего влияния препаратов или, наоборот, иммуносупрессирующего. Нарушение функции звеньев местного иммунитета может приводить к серьезным дальнейшим осложнениям.

СТАДИИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Всего выделяют три стадии воспалительного процесса: альтерацию (повреждение клеток и тканей), расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией лейкоцитов, пролиферацию (местное размножение клеток и восстановление целостности ткани). Ключевые признаки этих стадий представлены в *таблице 1*. Эти признаки характерны для наиболее распространенных инфекционно-воспалительных процессов, в частности в оториноларингологии и гинекологии.

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

При лечении инфекционно-воспалительного процесса особое место занимают местные препараты. Как правило, это бывают препараты комбинированного действия с несколькими действующими веществами в своем составе, которые относятся к разным фармакологическим группам, однако также встречаются препараты с одним действующим веществом. Для лечения инфекционно-воспалитель-

● **Таблица 1.** Характеристика стадий острого воспалительного процесса и их клиническое значение
 ● **Table 1.** Features of acute inflammatory process stages and their clinical significance

| Стадия | Название и характеристика процесса | Симптомы и признаки |
|--------|---|--|
| I | Альтерация (дистрофия) – повреждение ткани, нарушение в ней питания и обмена веществ, ее структуры и функции | |
| | Первичная альтерация – это изменения в ткани под действием патогенного фактора, характеризующиеся образованием и (или) высвобождением первичных медиаторов воспаления, в ответ на активность патогена. Активность патогена связана как с его вирулентными свойствами, так и с состоянием организма, например, когда он ослаблен. В таком случае респираторный вирус или бактериальная клетка инфицирует организм через слизистую оболочку. Вирус проникает внутрь клетки слизистой и достигает своей цели. Бактериальный патоген фиксируется на слизистой оболочке или осуществляет инвазию в эпителиальные клетки, где и начинает размножение [22] | <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы дискомфорта • Симптомы заболевания не проявляются |
| | Вторичная альтерация – следствие активности первичных медиаторов воспаления на ткани и микрососуды, сопровождающиеся структурными и функциональными изменениями в тканях. На этой стадии из гранул клеток высвобождаются или синтезируются вторичные медиаторы воспаления: активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, мембраноатакующий или литический комплекс, назначение которых – разрушение и уничтожение болезнетворных микроорганизмов | <ul style="list-style-type: none"> • Усиление симптомов дискомфорта • Пациент испытывает сильную боль в горле и обращается к врачу |
| II | Экссудация – расстройства периферического кровообращения и микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией лейкоцитов | |
| | Экссудация – выделение белоксодержащей жидкости крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань. Выделившиеся в ответ на проникновение чужеродного агента различные медиаторы воспаления, например гистамин и простагландины, вызывают выраженные изменения сосудистой стенки, которые включают в себя потерю сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки, набухание эндотелия и нарушения микроциркуляции ткани. В результате возникает отек поврежденной ткани, проявляется гиперемия, чувство дискомфорта и боль. Формируется очаг воспаления, ограниченный от здоровых тканей, что затрудняет в дальнейшем попадание туда лекарств. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления является важнейшим процессом данной стадии острого воспаления. Она связана с адгезией лейкоцитов на эндотелии сосуда и межэндотелиальным выходом, а затем миграцией в направлении хемотаксического стимула (инфекционного агента). Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления необходима для осуществления очищения очага и последующих репаративных процессов в поврежденной ткани. Под влиянием медиаторов воспаления происходит выход лейкоцитов в очаг воспаления. Нарушения данного процесса могут привести к торможению следующей стадии острого воспаления – пролиферации | <ul style="list-style-type: none"> • Формируется отек • Боль |
| III | Пролиферация (репарация, регенерация) – размножение клеточных элементов и восстановление целостности ткани в очаге воспаления | |
| | Полная нейтрализация инфекционного агента сопровождается выздоровлением пациента. Элиминация инфекционного агента проходит внутри ткани, что требует от местных лекарственных средств особых свойств. При благоприятном течении данного процесса происходит нормализация сосудистой проницаемости и тонуса микроциркуляторных сосудов. В случае если процесс нормально не завершается, то это, в частности, приводит к гибели паренхиматозных клеток при тяжелом воспалении и отсутствии необходимой противовоспалительной терапии. Это приводит к возникновению дефекта тканей, которые заменяются соединительной тканью, за счет усиленной пролиферации фибробластов. Клинически это означает склерозирование ткани миндалин, затруднение оттока содержимого из крипт. Формируются условия для повторяющихся острых воспалительных процессов за счет нарушения естественных барьерных функций, что приводит к повторному повреждению ткани в очаге | Отсутствие симптомов и клинической картины воспаления |

ного процесса в носоглотке используются антисептики, местные антимикробные препараты, анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), лизаты бактерий и лизоцим-содержащие препараты.

В *таблице 2* представлены основные патофизиологические проблемы, актуализация которых позволит выделить преимущества отдельных фармакологических групп на разных стадиях острого воспаления.

Таким образом, современная терапия инфекционного воспалительного процесса направлена в первую очередь на блокирование 1-й и 2-й стадий воспаления, ускорение наступления 3-й стадии острого воспаления.

Приоритет в этом случае следует отдавать местным противовоспалительным препаратам, а именно НПВС с селективным механизмом действия, имеющим наилучшую совокупность фармакодинамических и фармакокинетических свойств, при этом обладающих высоким профилем безопасности.

Помимо контроля за медиаторами воспаления, важно осуществлять местный медикаментозный контроль за персистенцией инфекционного агента. Он играет важнейшую роль в развитии затяжного течения острого воспаления и возможной хронизации процесса. Поэтому своевременная элиминация инфекционного агента является важнейшей задачей при лечении инфекционного воспаления. К сожалению, типичные антисептики для решения данной задачи недостаточно эффективны, несмотря на свой широкий антимикробный спектр.

Это связано с особенностью их фармакокинетических свойств – плохой всасываемостью в ткани, где как раз и необходимо создавать необходимые тканевые концентрации. При формировании же очага воспаления это важнейшее свойство, которым должен обладать препарат, т. к. сам патоген, как правило, находится в центре очага воспаления, который к тому же изолирован из-за нарушения микроциркуляции (при остром воспалении) или клет-

ками хронического воспаления (эпителиоидные клетки, макрофаги). Абсорбция же на поверхности слизистой, характерная для антисептических и местных антимикробных препаратов, создает там терапевтические концентрации препаратов, что может подавлять некоторые естественные барьерные функции, например баланс нормальных микробных ассоциаций, ограничивающих распространение высоковирулентных патогенов. Эта барьерная функция свойственна как хорошо изученным *Lactobacillus spp.*, так и некоторым другим представителям грамположительной флоры. Например, *S. mitis*, представитель нормальной микрофлоры, стимулирует мест-

ную иммунную систему к выработке IgA-подобных веществ, нейтрализующих *S. pneumoniae*, наиболее распространенного респираторного возбудителя [1, 2]. Аналогичные защитные свойства демонстрирует и *S. epidermidis* в нормальных концентрациях, в которых он не проявляет вирулентные свойства, а, наоборот, препятствует формированию биопленок со стороны более опасного *S. aureus*. К тому же он подавляет активность вируса гриппа А. Таким образом, нарушение баланса нормальных микробных ассоциаций может негативно влиять на местный иммунный статус пациента, осложняя течение инфекционного процесса [3, 4].

● **Таблица 2.** Актуальность влияния ряда действующих веществ на стадии острого инфекционного воспаления
● **Table 2.** Topicality of the influence of some active substances at the stage of acute infectious inflammation

| Стадия | Симптомы и признаки | Патофизиологические процессы | Актуальный препарат | Особенности препарата |
|---------------------------------|---|--|---|--|
| I | | | | |
| Альтерация | | | | |
| Первичная альтерация | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Симптомы дискомфорта. Симптомы заболевания не проявляются (инкубационный период при ОРВИ от 1 до 15 суток) | Внедрение патогена в организм, проникновение в здоровую клетку слизистой (вирус), адгезия или инвазия в эпителиальные клетки (бактерии и пр.), Высвобождение <i>первичных медиаторов воспаления</i> (гистамин, ацетилхолин и др.) в ответ на активность патогена | <ol style="list-style-type: none"> Антисептик. Местный антимикробный препарат. Селективные НПВС | Некоторые антисептики действуют на вирусы только первые 12 ч до их проникновения в клетку [23] и не останавливают репликацию вируса [24]. Пациент за это время еще не знает об инфицировании |
| Вторичная альтерация | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Усиление симптомов дискомфорта. Пациент испытывает сильную боль в горле или зуд, жжение в интимной зоне Более 12 ч с момента проявления заболевания Пациент обращается к врачу | Высвобождение из гранул клеток или синтез <i>вторичных медиаторов воспаления</i> : активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, мембраноатакующий или литический комплекс, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены), цитокины (ФНО-альфа и ИЛ-1) | <ol style="list-style-type: none"> Классические НПВС. Селективные НПВС. Анестетики | <ol style="list-style-type: none"> Классические НПВС часто вызывают побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта. Некоторые анестетики, наоборот, могут спровоцировать развитие отека, например лидокаин. Выделяются селективные НПВС, избирательно блокирующие ЦОГ-2 и за счет этого подавляющие синтез ПГЕ2 только в зоне воспаления, не оказывая побочного действия на ЖКТ и ССС. Кроме того, они селективно ингибируют провоспалительные цитокины [5] |
| II | | | | |
| Экссудация | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Дискомфорт. Боль. Отек | Выход белоксодержащей жидкости крови через сосудистую стенку в воспаленную ткань. Потеря сосудистого тонуса, снижение эластичности сосудистой стенки, набухание эндотелия и нарушение микроциркуляции в ткани под действием медиаторов воспаления, отек поврежденной ткани. Выход лейкоцитов из сосудов, формирование очага воспаления | <ol style="list-style-type: none"> Кортикостероидные препараты. Анестетики. Классические НПВС. Селективные НПВС | <ol style="list-style-type: none"> Кортикостероидные препараты подавляют все звенья местного иммунитета, снижая резистентность организма к инфекционным агентам. Это может спровоцировать развитие хронического воспаления впоследствии. Анестетики снижают болевые ощущения, но не влияют на остальные проявления воспаления. Классические НПВС имеют ограничения по длительности применения и наличию системных побочных эффектов, касающихся сердечно-сосудистой системы, ЦНС, а также ряд ограничений к применению у беременных в гинекологической практике. Предпочтительнее выбор «селективных» НПВС |
| III | | | | |
| Пролиферация (репарация) | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Отсутствие симптомов и клинической картины воспаления. Более 48 ч с момента проявления заболевания | Восстановление участков пораженной ткани, полная элиминация патогена, стабилизация цитокинового уровня | Селективные НПВС | Стадия репарации возникает позднее 3 суток, что является ограничением к применению некоторых классических НПВС |

Оптимальной совокупностью фармакодинамических и фармакокинетических свойств обладает бензидамина гидрохлорид (бензидамин) [5]. С одной стороны, блокируя синтез и дальнейшее выделение медиаторов воспаления, этот препарат тормозит развитие осложнений на всех стадиях воспаления. С другой стороны, за счет последовательного воздействия на воспаление бензидамин облегчает собственное поступление в очаг воспаления, где формирует необходимую концентрацию, достаточную для развития бактерицидного эффекта и предупреждения дальнейших хронических инфекционно-воспалительных осложнений.

Способность бензидамина подавлять продукцию интерлейкина-1 и других цитокинов в зоне воспаления снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах и ослабляет другие провоспалительные цитокин-индуцированные эффекты, что существенно усиливает его противовоспалительный эффект [5]. Клинически это может означать сокращение длительности острого воспалительного процесса и наступление фазы восстановления.

Бензидамин и патофизиологические процессы при остром воспалении

■ Особенности метаболизма и выделения: высокая проницаемость в воспаленные ткани, отсутствие связи с белками крови, неактивные метаболиты, низкая способность к межлекарственному взаимодействию и системным побочным эффектам [5].

■ Концентрации в тканях соответствуют терапевтическим концентрациям: тканевые концентрации бензидамина во влагалище в течение фармакотерапии соответствуют концентрациям, необходимой для противовоспалительной активности [5, 6].

■ Антимикробное действие: широкий антибактериальный и противогрибковый спектр, включая воздействие как на планктонные клетки микроорганизмов, так и на микроорганизмы под зрелыми биопленками [5].

■ Противовоспалительное действие: данные, полученные на животных, клинические данные, влияние на конечный метаболизм арахидоновой кислоты, в частности простагландины, влияние на уровни цитокинов [5].

■ Особое значение имеет двойной обезболивающий механизм действия бензидамина. Частично молекула демонстрирует местные анестезирующие свойства за счет входящего фрагмента местного анестетика, а также имеет противовоспалительное действие, умеренно подавляя синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов [5].

Бензидамин и патофизиологические процессы при хроническом воспалении

■ Сочетание противовоспалительного и антимикробного эффектов обеспечивает эффективную элиминацию инфекционного агента непосредственно в очаге воспаления, а не только на поверхности слизистой.

■ Способность подавлять синтез ИЛ-1 и ФНО- α препятствует излишнему вовлечению в воспалительный процесс

моноцитов/макрофагов и других клеток хронического воспаления. Важно отметить, что моноциты/макрофаги не только являются самыми эффективными фагоцитами, но и выполняют секреторную функцию, состоящую в синтезе и выделении ферментов (кислые гидролазы и нейтральные протеиназы), компонентов комплемента, ингибиторов ферментов, компонентов межклеточного матрикса, биологически активных липидов (простагландинов и лейкотриенов), т. е. соединений, способствующих поддержанию процесса воспаления.

■ Стимулятором воспаления могут выступать не только живые микробные клетки, которые требуют антимикробного действия местных препаратов, но и фрагменты их клеточной стенки, которые являются провоцирующим фактором для провоспалительных систем организма (Toll-like-рецепторы, например, TLR 4 взаимодействует с LPS микроорганизмов).

■ При замещении нейтрофилов, которые характерны для острого воспаления, на мононуклеарные клетки (лимфоциты – моноциты) происходит переход в хроническое течение воспалительного процесса. Соответственно, высокий местный уровень фактора некроза опухоли альфа, ИЛ-1 способствуют переключению процессов с острого в хронический, а также при наличии хронического воспалительного процесса – появлению дополнительных осложнений за счет превращения макрофагов в эпителиоидные клетки, а также их слиянию в гигантские многоядерные клетки, присутствие которых характерно для многих очагов хронического воспаления.

■ Фрагменты клеточной стенки уже нейтрализованного микроорганизма могут приводить к привлечению мононуклеарных клеток в очаг воспаления, активации макрофагов и лимфоцитов в очагах хронического воспаления, развитию процессов антигенной презентации и активации лимфоцитов, где ключевую роль играет ИЛ-1. Соответственно, важнейшим клиническим значением будет снижение уровня местного ИЛ-1 для прерывания хронического воспалительного процесса.

Патогенетическое обоснование применения бензидамина при хроническом воспалении в оториноларингологии

1. Препарат обладает широким антимикробным спектром, воздействует на 110 штаммов бактериальных и грибковых микроорганизмов. В том числе препарат влияет на планктонные клетки широкого спектра микроорганизмов [8]. За счет своих физико-химических свойств бензидамин способен проникать в ткани миндалин и крипты, оказывая действие непосредственно в очаге воспаления в отличие от классических антисептиков.
2. Бензидамин, относящийся к НПВС селективного действия, в отличие от классических НПВС, обладает высоким профилем безопасности, в связи с чем он не имеет системных побочных эффектов, факторов межлекарственного взаимодействия (метаболиты в крови не активны, не связываются с белками крови), а также у него отсутствуют ограничения по длительности применения более 3 дней.

3. За счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1 препарат способствует снижению инфильтрации миндалин лейкоцитами. Медиаторы воспаления вызывают синтез молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток в зоне воспаления, что вызывает прикрепление лейкоцитов к сосудистой стенке с их последующим выходом в очаг воспаления. Активированные лейкоциты способствуют повреждению окружающих нормальных тканей, которые замещаются соединительной.
4. Снижая продукцию цитокинов, бензидамин тормозит чрезмерный выход лейкоцитов в очаг воспаления, тем самым уменьшая развитие отека и других признаков воспаления, что создает ограничения микроциркуляции и адекватной трофики тканей. Клинически это означает восстановление нормального оттока устья или просветов лакун, стенозированных ранее. При запущенном хроническом процессе в результате рубцевания устья лакун часто становятся непроходимыми, лакуны не опоражниваются и расширяются накапливающимся содержимым, превращаясь в закрытые очаги инфекции, поддерживающие воспалительный процесс.

Патогенетическое обоснование применения бензидамина при остром воспалительном процессе в гинекологии

Вульвовагинит и бактериальный вагиноз – это распространенные инфекционно-воспалительные заболевания в гинекологической практике. В лечении таких пациенток ведущее место занимают препараты местного действия, обеспечивающие повышение эффективности терапии при высоком профиле безопасности.

При воспалительных заболеваниях вульвы и влагалища также отмечается повышение синтеза ФНО-альфа и

ИЛ-1, в т. ч. и у беременных пациенток [9–11]. Повышенный цитокиновый фон, высокая активность *G. vaginalis* на фоне дополнительной супрессии нормальной микрофлоры влагалища антисептиками могут провоцировать быструю гибель нормальных клеток слизистой в зоне воспаления в результате процесса пироптоза [12, 13].

На фоне повышения местной продукции ИЛ-1 оставшиеся колонии лактобактерий дополнительно супрессируются и перестают образовывать перекись водорода (H_2O_2). Таким образом, изменяется pH среды влагалища, ограничивается возможность лактобактерий тормозить рост *G. vaginalis* и прочих микроорганизмов [14–17]. Данный процесс представлен схематично на рисунке.

Таким образом, на основании современного представления о роли элементов воспаления в развитии бактериального вагиноза ключевым фактором местной медикаментозной терапии становится наличие у лекарственного средства селективного противовоспалительного действия в сочетании с антимикробным эффектом:

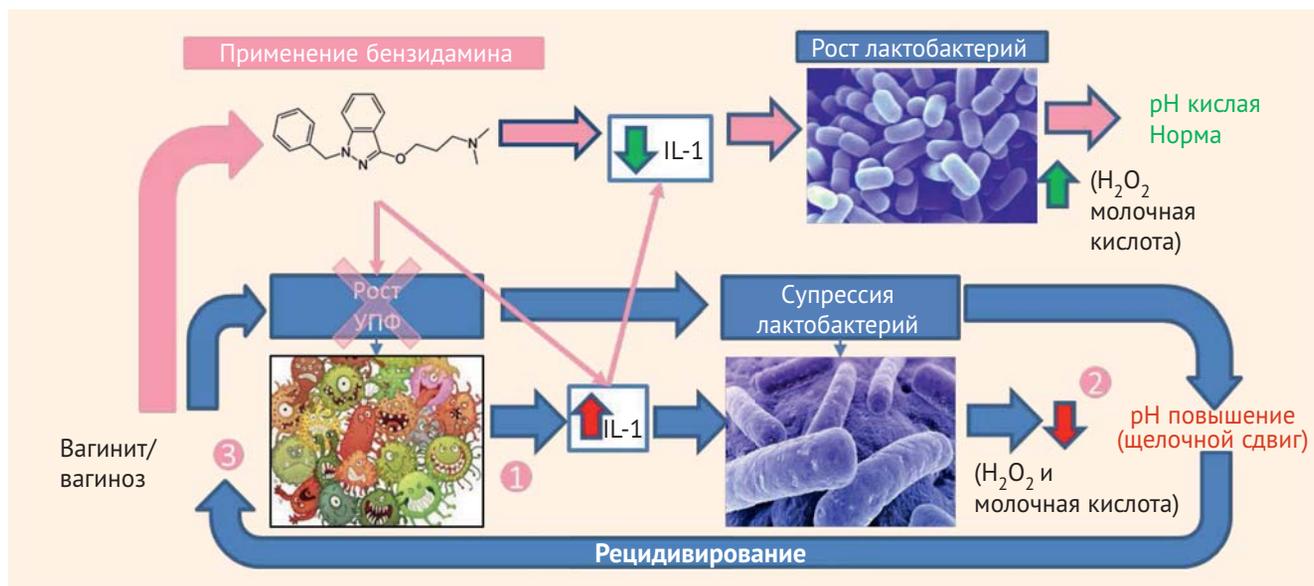
Исходя из представленных на отечественном фармацевтическом рынке действующих веществ и их комбинаций в готовых лекарственных формах, особое место занимает бензидамин.

Бензидамин обладает широким антимикробным спектром, при этом концентрации в готовой лекарственной форме препарата превышают МПК для возбудителей в 2–5 раз [8, 18]. Важно отметить, что стойкое антимикробное действие наступает через 2 мин после контакта бензидамина с патогеном во влагалище, а контроль роста показывает его отсутствие через 10 мин после контакта с микроорганизмом, т. е. тогда, когда препарата уже нет во влагалище [17].

1. Бензидамин в отличие от классических НПВС обладает высоким профилем безопасности. За счет этого он не имеет системных побочных эффектов, факторов меж-

● **Рисунок.** Схема подавления *Lactobacillus* от действия *G. vaginalis* за счет воздействия цитокинов

● **Figure.** The scheme of inhibition of *Lactobacillus* by *G. vaginalis* due to cytokines action



- лекарственного взаимодействия (метаболиты в крови не активны, не связываются с белками крови) и разрешен к применению с 0 лет и у беременных пациенток (гинекологические лекарственные формы).
2. За счет блокады синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-альфа [5] препарат снижает местные проявления воспаления, тормозит образование инфламмасом, которые и формируют хроническое воспаление, сопровождающееся пироптозом, процессом, стимулированным патогеном и запущенным ИЛ-1. Тем самым соблюдается основное условие восстановления организма – успешное завершение острой стадии воспаления.
 3. За счет селективного подавления ИЛ-1 бензидамин выключает ключевое супрессивное звено, действующее на синтез H_2O_2 лактобактериями. При этом бензидамин имеет уникальное свойство изменять свою антимикробную активность при изменении pH. Со снижением уровня ИЛ-1 и концентрации патогенов на фоне антимикробного действия бензидамина лактобактерии из неактивного состояния начинают восстанавливать свои функции, что приводит к изменению pH в сторону кислой среды (около 5 pH). На фоне нормализации pH и отсутствия патогенной микрофлоры бензидамин снижает свою антимикробную активность, никак не ограничивая рост лактобактерий, но при этом, в случае появления патогенной флоры, которая повышает pH, его антимикробная активность обратно увеличивается [17]. Кроме того, отмечено, что минимальная ингибирующая концентрация бензидамина по отношению к некоторым лактобактериям составляет около 20 000 мкг/мл, что превышает в 20 раз терапевтическую концентрацию гинекологического раствора [8].
 4. Важнейшим фактором эффективной антимикробной терапии является приверженность пациента. Наличие беспокоящих пациента симптомов зачастую руководит им отказаться от назначенного лечения и сделать ложный вывод о ее неэффективности.
 5. Применение бензидамина в комбинации со свечами показало, что пациентки не отказывались от лечения и полностью следовали назначениям врача. В группе, где была монотерапия свечами, отмечался высокий процент пациентов, отказавшихся от лечения или не прошедших курс полностью. Это объясняется способностью бензидамина снижать все симптомы дискомфорта у пациентки уже через 20 минут после первого применения по сравнению со свечами, которые дают удовлетворенность пациенткам только к 1–2-м суткам лечения. Данные продемонстрированы в ряде отечественных и зарубежных исследований, в т. ч. и в последовом периоде [19–21].

Таким образом, бензидамин важно применять как практический инструмент для быстрого снятия симптомов бактериального вагинита, повышающий комплаентность лечения даже за короткий, 3–5-дневный, курс применения.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ЛЕЙКОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА

Важнейшим свойством подобных препаратов, помимо широкого антимикробного спектра и противовоспалительного действия, является их влияние на клетки врожденного и адаптивного иммунитета в зоне воспаления. Однако в имеющейся литературе информации по вопросу влияния местных антимикробных препаратов мы не обнаружили.

Среди клеток, обеспечивающих защиту организма в зоне воспаления, важнейшее значение имеют лимфоциты и нейтрофилы. Нейтрофилы являются классическими фагоцитами, а лимфоциты – главные клетки иммунной системы. Повреждение этих клеток в зоне воспаления лекарственными препаратами может существенно ослабить резистентность тканей к внедрению инфекционных агентов. Для изучения влияния местных антисептических препаратов на клетки врожденного и адаптивного иммунитета была проведена экспериментальная работа, в которой изучалось воздействие бензидамина и бензилдиметил аммония хлорида моногидрата в виде готового лекарственного препарата на жизнеспособность лимфоцитов периферической крови человека методом исключения трипанового синего при кратковременной инкубации. Результаты представлены в *таблице 3*.

В контроле гибель лимфоцитов составила не более 2,5%, аналогичные показатели были получены и для низких концентраций бензидамина. В высокой концентрации (неразведенный рабочий раствор) бензидамин вызывал гибель 5% мононуклеарных клеток. А для бензилдиметил аммония хлорида моногидрата этот показатель составил 25%, или четвертую часть всех лимфоцитов.

- **Таблица 3.** Влияние бензидамина и бензилдиметил аммония хлорида моногидрата на жизнеспособность мононуклеарных клеток крови здоровых доноров
- **Table 3.** Effect of benzydamine and benzyldimethyl ammonium chloride monohydrate on the viability of mononuclear blood cells of healthy donors

| Препараты | $M \pm m$ | Достоверность отличия от контроля |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Контроль (физиологический раствор) | $1,97 \pm 0,13\%$ | |
| Бензидамин 0,015% | $1,72 \pm 0,19\%$ | $p > 0,05$ |
| Бензидамин 0,075% | $1,42 \pm 0,14\%$ | $p > 0,05$ |
| Бензидамин 0,15% | $5,17 \pm 0,38\%$ | $p < 0,001$ |
| Бензилдиметил аммония 0,001% | $1,92 \pm 0,15\%$ | $p > 0,05$ |
| Бензилдиметил аммония 0,05% | $14,87 \pm 1,67\%$ | $p < 0,001$ |
| Бензилдиметил аммония 0,01% | $23,71 \pm 1,41\%$ | $p < 0,001$ |

Таким образом, бензидамин в рабочей концентрации не оказывал токсического влияния на лимфоциты периферической крови в отличие от бензилдиметил аммония хлорида моногидрата, вызвавшего гибель 25% лимфоцитов.

Во второй серии экспериментов изучалось воздействие бензидамина в виде готового лекарственного препарата (0,15%) на нейтрофилы здоровых людей и пациентов с воспалительным процессом в брюшной стенке. В эксперименте использовались те же контрольные исследования. Определяли функциональное состояние кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов (тест с нитросиним тетразолием – НСТ-тест).

Исследования с нейтрофилами крови здоровых людей показали, что исходное количество НСТ-позитивных нейтрофилов в крови у здоровых людей составляло $6,05 \pm 0,51\%$. Такой уровень НСТ-позитивных нейтрофилов характерен для подострого или хронического воспалительного процесса. После добавления к исходному уровню НСТ-позитивных нейтрофилов бензилдиметил аммония хлорида моногидрата $0,01\%$ их количество увеличилось до $14,21 \pm 1,72\%$. А при добавлении бензидамина отмечалось их снижение с $6,05 \pm 0,51\%$ до уровня $1,74 \pm 0,45\%$.

Увеличение количества НСТ-положительных нейтрофилов в контроле 2 может быть объяснено увеличением активности NADPH-оксидазной системы и активной генерацией супероксиданион-радикала (O_2^-), активной формы кислорода (АФК), которые, в свою очередь, связаны с повреждением не только патогенов, но и здоровой ткани. Под влиянием бензидамина происходил обратный эффект: количество НСТ-положительных нейтрофилов снижалось, что указывает на торможение NADPH-оксидазной системы нейтрофилов у здоровых доноров и предотвращение поражения здоровых тканей (липидов, белков и нуклеотидов ткани).

Снижение количества НСТ-положительных нейтрофилов крайне важно при хроническом воспалительном процессе. Постоянная генерация АФК приводит к нарушению

структуры и качеству нормальной ткани, что затрудняет микроциркуляцию и нормальную функцию местного иммунитета. В конечном итоге это приводит к осложненному и постоянно персистирующему процессу.

Для оценки влияния препарата бензидамин на НСТ-положительные нейтрофилы при остром воспалительном процессе была использована кровь пациентов с абсцессом брюшной полости. В контроле количество НСТ-положительных нейтрофилов составляло $41,78 \pm 2,00\%$. Под влиянием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата количество нейтрофилов, активированных воспалением, снизилось до $19,43 \pm 1,09\%$, под влиянием бензидамина количество нейтрофилов, активированных воспалением, снизилось идентично – до $20,22 \pm 0,97\%$.

Однако, несмотря на идентичность количественного снижения уровня нейтрофилов под влиянием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата и бензидамина, качественная характеристика этого процесса у двух препаратов была разной. Под действием бензилдиметил аммония хлорида моногидрата сокращение нейтрофилов связано исключительно с ингибированием NADPH-оксидазной системы, что снижало их активность, но не влияло на уровень АФК, а также не стимулировало процесс дегрануляции, т. е. высвобождения необходимых антимикробных ферментов нейтрофилов, разрушающих инфекционные агенты. К этим ферментам относятся миелопероксидаза, лактоферрин, антимикробные катионные пептиды (дефенсины, кателицидины) и др.

Бензидамин же, наоборот, значимо не влиял на NADPH-оксидазную систему, а стимулировал нейтрофилы к дегрануляции и усилению естественного антимикробного действия нейтрофилов – важнейших клеток иммунной системы. Такой вывод подтверждается на основании изучения микропрепаратов нейтрофилов, предварительно инкубированных с бензидамином и содержащих большое количество клеточного детрита. Этот внеклеточный материал как раз и представляет собой остатки нейтрофилов после их дегрануляции.

на правах рекламы



ТАНТУМ ВЕРДЕ

**УСПЕШНО ПРОТЕСТИРОВАН
НА РОССИЙСКИХ
ШТАММАХ БАКТЕРИЙ***

TV\НСР-Layout-041218

ЛСР-002911/10, П N014279/01,
П N014279/02, П N014279/03

Тантум® Верде (бензидамин). Показания к применению: симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии). Противопоказания: непереносимость компонентов препарата; спрей – до 3 лет; Форте спрей – до 18 лет; раствор – до 12 лет; таблетки – до 6 лет; фенилкетонурия (вкусы «Мята» и «Лимон»).

*П.В. Слукин, Н.К. Фурсова, Н.И. Брико. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6):

ANGELINI

ООО «Анджелини Фарма Рус»,
123001, г. Москва,
Трехпрудный пер., д. 9, стр. 2.
Тел.: +7 495 933 3950.
Факс: +7 495 933 3951.
www.angelini.ru
www.tantum-verde.net

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

ВЫВОДЫ

Высокая эффективность препаратов местного действия для лечения местных инфекционно-воспалительных заболеваний может быть достигнута при соответствии лекарства следующим требованиям:

1. Сочетание антисептических и противовоспалительных свойств.
2. Максимальная устойчивость к влиянию механизмов резистентности микроорганизмов.

3. Способность проникать в очаг воспаления в необходимых концентрациях.
4. Способность активировать звенья местного иммунитета.

По совокупности известных свойств бензидамина данный препарат воздействует на все стадии острого инфекционно-воспалительного процесса, обладает иммуногенными свойствами за счет одновременной стимуляции местного иммунитета, при этом повреждая лимфоциты, а также имеет высокую способность проникать в охваченные различными воспаленными процессами ткани.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Daifalla N., Cayabyab M.J., Xie E., Kim H.B., Tzipori S., Stashenko P., Duncan M., Campos-Neto A. Commensal *Streptococcus mitis* is a unique vector for oral mucosal vaccination. *Microbes Infect.* 2015 Mar; 17(3): 237-242. doi: 10.1016/j.micinf.2014.11.002.
2. Engen SA, Rukke H.V., Becattini S., Jarrossay D., Blix I.J., Petersen F.C., Sallusto F., Schenck K. The Oral Commensal *Streptococcus mitis* Shows a Mixed Memory Th Cell Signature That Is Similar to and Cross-Reactive with *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS One.* 2014 Aug 13; 9(8):e104306 doi: 10.1371/journal.pone.0104306.
3. Iwase T., Uehara Y., Shinji H., Tajima A., Seo H., Takada K., Agata T., Mizunoe Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010 May 20; 465(7296):346-9. doi: 10.1038/nature09074.
4. Chen H.W., Liu P.F., Liu Y.T., Kuo S., Zhang X.Q., Schooley R.T., Rohde H., Gallo R.L., Huang C.H. Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* counteracts influenza virus. *Sci Rep.* 2016 Jun 16; 6:27870. doi: 10.1038/srep27870.
5. Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology.* 1998; 6(2): 95-107 doi: 10.1007/s10787-998-0026-0.
6. Maamer M., Arousseau M., Colau J.C. Concentration of benzydamine in vaginal mucosa following local application: an experimental and clinical study. *Int J Tissue React.* 1987; 9(2):135-45.
7. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., KrishnaSwetha G., Kumar P.U., Rao D.M., Balakrishna N., Annapurva V. Cervicovaginal inflammatory cytokines and sphingomyelinase in women with and without bacterial vaginosis. *Am J Med Sci.* 2012 Jul; 344(1):35-9 doi: 10.1097/MAJ.0b013e318235597b.
8. Слукин П.В., Фурсова Н.К., Брико Н.И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018 №6. [Slukin P.V., Fursova N.K., Briko N.I. Antibacterial activity of benzydamine hydrochloride against clinical isolates of bacteria isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika.* 2018; 6] (In Russ).
9. Marconi C., Santos-Greatti M.M., Parada C.M., Pontes A., Pontes A.G., Giraldo P.C., Donders G.G., da Silva M.G. Cervicovaginal levels of pro-inflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. *J Low Genit Tract Dis.* 2014 Jul; 18(3):261-5. doi: 10.1097/LGT.0000000000000003.
10. Santos-Greatti M.M.V., da Silva M.G., Ferreira C.S.T., Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive-aged women with intermediate vaginal flora. *J Reprod Immunol.* 2016 Nov; 118:36-41. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.005.
11. Ferreira C.S., Marconi C., Parada C.M., Duarte M.T., Gonçalves A.P., Rudge M.V., Silva M.G. Bacterial vaginosis in pregnant adolescents: proinflammatory cytokine and bacterial sialidase profile. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2015 Nov-Dec; 133(6):465-70 doi: 10.1590/1516-3180.2014.9182710.
12. Vick E.J., Park H.S., Huff K.A., Brooks K.M., Farone A.L., Farone M.B. Gardnerella vaginalis triggers NLRP3 inflammasome recruitment in THP-1 monocytes. *J Reprod Immunol.* 2014 Dec; 106:67-75. doi: 10.1016/j.jri.2014.08.005
13. Broz P. Immunology: Caspase target drives pyroptosis. *Nature.* 2015 Oct 29; 526(7575):642-3 doi: 10.1038/nature15632
14. Kremleva E.A., Bukharin O.V. Effect of IL-1beta on growth properties of vaginal microorganisms. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2013 Jul-Aug; 4(4):65-9.
15. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen Peroxide-Producing Lactobacilli Are Associated With Lower Levels of Vaginal Interleukin-1β, Independent of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2015 Jul; 42(7):358-63. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000298.
16. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2013 Feb; 26(1):86-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e318235597b.
17. Molinari G.L., Andreoni S., Fortina G. Attività battericida e fungicida in vitro di benzidamina cloridrato. *Microbiol. Med.* 1993; 8(20):180-3.
18. Prats G. Determination of Benzydamine antibacterial activity against clinical strains: an in vitro study. *Servicio de Microbiologia, Hospital de Sant Pau, 08025 Barcelona, 2001, study of Angelini ACRAF S.p.A. #8655U01.*
19. Czajka R., Torbè A. Assessment of the efficacy of benzydamine (Tantum Rosa) in form of vaginal of perineal complaints in the early puerperium. *Pol J Gyn Invest.* 2001; 4(2):99-105.
20. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилова Е.С., Тагинцева М.Л. Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2012; 5: 6-10. [Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilova E.S., Tagitseva M.L. [Characteristics of modern infectious processes of urogenital tract in women and the ways of their corrections] *Osobennosti sovremennogo techeniya infektsionnykh processov polovoyh putej u zhenshhin i puti ih korrektsii.* [Efficient pharmacotherapy. Gynecology and gynecology.] *Jefferktivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i Ginekologija.* 2012; 5: 6-10] (In Russ).
21. Кузьмин В.Н. Принципы ведения родильниц в раннем послеродовом периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010; 9(6): 47-51. [Kuz'min V.N. [Principles of caring maternity patients in early postpartum period] *Principy vedeniya rodil'nic v ranнем poslerodovom periode.* [Questions of gynecology, cyesiology and perinatology] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2010; 9(6): 47-51] (In Russ).
22. Y. Terao. The virulence factors and pathogenic mechanisms of *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Oral Biosciences* 54 (2012) 96-100.
23. Агафонов А. П. и др. Изучение in vitro антивирусных свойств Мирамистина в отношении вируса гриппа подтипов H3N2 и H5N1. *Антибиотики и химиотерапия.* 2005; 50(12): 9-11. [Agafonov A. P., et al. An in vitro study of the anti-viral properties of Miramistin against influenza A viruses (H3N2 and H1N1). *Antibiotiki i Khimioterapija.* 2005; 50 (12): 9-11] (In Russ).
24. Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Изучение противовирусных свойств препарата ГЕКОРАЛ® in vitro в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 9: 72-7. [Deryabin P.G., Galegov G.A. An in vitro study of the antiviral properties of HEXORAL® against viruses that cause acute respiratory infections and herpes. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny.* 2015; 9: 72-7] (In Russ).