

Primož Košir¹

Primerjalna raziskava terapevtske enakovrednosti med testnim in referenčnim zdravilom fiksne kombinacije 3 miligramov benzidaminijevega klorida in 1 miligrama cetilpiridinijevega klorida pri preiskovancih z vnetim žrelom, povezanim z okužbami zgornjih dihal

A Comparison of Therapeutic Equivalence between Test and Reference Formulations of the Fixed Combination of 3 milligrams Benzydamine Hydrochloride and 1 milligram Cetylpyridinium Chloride in the Treatment of Sore Throat Associated with Upper Respiratory Tract Infections

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vnetje žrela, cetilpiridinijev klorid, benzidaminijev klorid, protibolečinsko delovanje, protivnetno delovanje, antiseptično delovanje

Cetilpiridinijev klorid deluje kot antiseptik širokega spektra. Njegovo antibakterijsko delovanje je znano že vrsto let. Benzidaminijev klorid je derivat indazola. Spada med nesteroïdna protivnetna zdravila in deluje protibolečinsko, protivnetno, lokalno anestetično ter protivročinsko. V Evropi se uporablja že skoraj štiri desetletja. Kombinacija antiseptičnega delovanja cetilpiridinijevega klorida in protibolečinskega ter protivnetnega delovanja benzidaminijevega klorida je terapevtsko uporabna za zdravljenje okužb in vnetij zgornjih dihal. Cilj raziskave je bil potrditi učinkovitost in varnost kombinacije učinkovin pri zdravljenju vnetega žrela, povezanega z okužbami zgornjih dihal. Učinkovitost testnega zdravila (3 mg benzidaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridinijevega klorida; Septabene® pastile, Krka, d. d.) je bila v kliničnem preizkušanju bistveno boljša od placeba in primerljiva s primerjalnim zdravilom v kliničnem preizkušanju v vseh ocenjevanih točkah. Testno zdravilo je začelo delovati takoj, kar se je odražalo v manjši jakosti bolečine v žrelu in njenem olajšanju v 15-minutnem obdobju po vzetem odmerku. Jakost bolečine v žrelu se je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšala za najmanj tri ure. Podobno kot jakost bolečine se je statistično značilno izboljšalo olajšanje bolečine znotraj treh ur. Po štiridnevem zdravljenju se je jakost bolečine zmanjšala za več kot 85 % od izhodišča. Ob koncu zdravljenja je bolezen izzvenela pri 89 % bolnikov, ki so se zdravili s testnim zdravilom. Neželeni učinki (suha usta in zgaga) so se pojavili pri 2,54 % preiskovancev v skupini, ki je prejela testno zdravilo. Neželeni učinki so bili blagi in so izzveneli v 24 urah. Obe aktivni zdravljenji sta imeli podoben varnostni profil, ki se klinično ni bistveno razlikoval od placeba. Raziskava je pokazala, da je testno zdravilo učinkovito, da ga bolniki dobro prenašajo in da je tak način zdravljenja primeren za bolnike z vnetjem žrela, povezanim z okužbami zgornjih dihal.

¹ Primož Košir, dr. vet. med., Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; primoz.kosir@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: sore throat, cetylpyridinium chloride, benzydamine hydrochloride, analgesic, anti-inflammatory, antiseptic

Cetylpyridinium chloride acts as a broad-spectrum antiseptic. Its antibacterial effect has been recognized for many years. Benzydamine hydrochloride is an indazole, a non-steroidal anti-inflammatory drug that has analgesic, anti-inflammatory, local anesthetic and antipyretic properties and has been widely used across Europe for nearly four decades. The combination of antiseptic properties of cetylpyridinium chloride and anti-inflammatory and analgesic action of benzydamine hydrochloride is therapeutically useful in the treatment of upper respiratory tract infections and inflammations. The aim of our study was to confirm efficacy and safety of the combination in the treatment of sore throat associated with upper respiratory tract infections. The formulation, 3 mg benzydamine hydrochloride and 1 mg cetylpyridinium chloride (Septabene® lozenges, Krka, d. d.), was significantly superior to the placebo and comparable to the reference investigational medicinal product in all efficacy endpoints. There was an immediate onset of action of the tested investigational medicinal product. This was shown by the reduction in throat pain intensity and improvement in throat pain relief over the initial 15-minute interval period after drug administration. Throat pain was statistically significantly reduced for at least three hours in comparison with the placebo. Similar improvement was observed in pain relief over three hours. After four days of treatment, pain intensity was reduced for more than 85% from baseline. At the end of the treatment, the disease was resolved in 89% of patients treated with the tested investigational medicinal product. Adverse reactions (dry mouth and heartburn) were reported in 2.54% subjects treated with the tested investigational medicinal product. The reactions were evaluated as mild and were abated within 24 hours. Both active treatments had a similar safety profile, which was clinically not significantly different from the placebo. This study demonstrated that tested investigational medicinal product is effective and well tolerated and serves as an appropriate treatment option for patients with sore throat associated with upper respiratory tract infections.

UVOD

Okužbe zgornjih dihal so med najpogostejšimi akutnimi infekcijskimi obolenji in lahko povzročijo vnetje žrela (faringitis). Faringitis je vnetje sluznice in spodnjih struktur žrela. Akutno vnetje žrela je ena izmed najpogostejših težav, o katerih bolniki poročajo splošnemu zdravniku ali farmacevtu, čeprav večina ljudi z vnetim žrelom ne poišče zdravniške pomoči (1, 2).

Kljub temu, da so bakterije pomemben povzročitelj okužb, vnetje žrela večinoma povzročajo virusi. Po ocenah vnetje žrela pri odraslih v 50–95 % in pri otrocih v 70 % povzročijo okužbe z virusi dihal, predvsem

z adenovirusi, virusi gripe in predvsem v otroštvu z virusi herpesa. Pri manj kot 20 % primerih faringitisa in tonzilitisa so primarno ali sekundarno vpletene bakterije (3, 4). Vnetja žrela večinoma ne povzročajo bakterije, zato v več mednarodnih zdravstvenih organizacijah odsvetujejo primarno zdravljenje z antibiotiki. Vnetje žrela največkrat povzročajo virusi, zato je prispevek antibiotikov k izboljšanju simptomov neznaten, poleg tega obstaja tudi nevarnost zapletov. Predpisovanje antibiotikov za zdravljenje akutnega vnetja žrela je zato sporno (5, 6).

Klinična dilema glede zdravljenja vnetja žrela kaže potrebo po zdravljenju brez upo-

rabe antibiotikov, ki izpolnjuje bolnikova pričakovanja po hitrem olajšanju (9). V praksi se odmika od predpisovanja antibiotikov, zato se pojavljajo možnosti za nadomestno zdravljenje z zdravili v obliki pastil, ki omogočajo hitro zmanjšanje bolečine in neugodja, povezanih z vnetim žrelom.

Testno zdravilo v kliničnem preskušanju, ki ga izdeluje Krka, d. d., in vsebuje fiksno kombinacijo 3 mg benzydaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridiniijevega klorida, omogoča pristop k celovitemu zdravljenju vnetega žrela. Deluje protibolečinsko, protivnetno in antiseptično. Cetilpiridinijev klorid je kvarтерна amonijeva spojina, antiseptik, ki je dokazano učinkovit pri zdravljenju okužb in vnetij v ustni votlini in žrelu (13, 14). Benzydaminijev klorid je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki deluje tudi nespecifično antibakterijsko. Benzydaminijev klorid v klinični praksi široko uporabljajo za lokalno zdravljenje vnetij. V klinični praksi je razširjena uporaba za lokalno zdravljenje vnetij, zmanjšuje pa tudi nastanek edemov in granulomov pri živalih in kaže antioksidativno delovanje. Lokalna uporaba benzydaminijevega klorida povečuje njegovo protibolečinsko in protivnetno delovanje na sluznici bolj kot druga lokalno uporabljena protivnetna zdravila (14, 15).

METODE

Raziskava se je izvajala v Rusiji in Sloveniji od novembra 2013 do februarja 2014. Vanjo so bili vključeni bolniki obeh spolov, stari 18–65 let, ki so imeli ≤ 6 dni vnetje žrela, povezano z okužbami zgornjih dihal. Bolniki so kazali objektivne znake tonziloфарингитisa, ki ga je ocenil zdravnik s številom točk (≥ 4 na lestvici do 10 za ocenjevanje tonziloфарингитisa). Vsi udeleženci so ovrednotili svoje doživetje bolečine v žrelu na 100 mm vizualni analogni lestvici (angl. *visual analogue scale*, VAS). V raziskavo so bili vključeni samo tisti bolniki, pri katerih je bila bolečina v žrelu zmerne do hude, oce-

njena ≥ 60 mm na 100 mm VAS lestvici. Bolniki niso bili vključeni v raziskavo, če so pri njih opazili: oteženo dihanje ali kašelj, ki bi lahko kompromitirala respiratorno funkcijo in poslabšala vnetje žrela; če je hitri streptokokni test kazal na hudi streptokokni tonzilitis; če so opazili hude spremembe faringalne regije po lestvici za ocenjevanje tonziloфарингитisa, povišano telesno temperaturo, kronično vnetje žrela, druge hude bolezni dihal ali lezije orofarinksa. Bolniki so bili izvzeti iz raziskave tudi, če so se zdravili z zdravili, ki bi lahko vplivala na rezultate raziskave ali so imeli kronično bolezen, pri kateri je potrebno dolgotrajno jemanje zdravil, ki bi lahko vplivala na rezultate raziskave. Prav tako so bili iz raziskave izvzeti bolniki s predhodno ugotovljeno preobčutljivostjo za benzydaminijev klorid, druge nesteroidne protivnetne učinkovine, cetilpiridinijev klorid ali druge sestavine preiskovanega zdravila. Izvzete so bile tudi ženske v obdobju nosečnosti ali dojenja in ženske v rodni dobi, ki niso uporabljale ustrezne kontracepcijske zaščite.

Izvedena raziskava je bila randomizirana, primerjalna, nadzorovana s placebom, vzporedna in deloma slepa. Slepota študije je bila zagotovljena za testno zdravilo v kliničnem preizkušanju in placebo. Zaradi tehničnih težav slepota ni bila zagotovljena za primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju. Označevanje vseeno ni razkrilo identitete placeba, testnega, in primerjalnega zdravila v kliničnem preizkušanju, saj se primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju ne trži v državah, kjer je potekala raziskava. Preiskovalci in preiskovanci torej niso bili seznanjeni z videzom primerjalnega in testnega zdravila v kliničnem preizkušanju.

Preiskovanci so bili naključno razporejeni v tri skupine:

- skupina A: placebo pastile,
- skupina B: primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju (fiksna kombinacija 3 mg benzydaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridiniijevega klorida) in

- skupina C: testno zdravilo v kliničnem preizkušanju, Septabene^{®a} (fiksna kombinacija 3 mg benzidaminijevega klorida in 1 mg cetilpiridinijevega klorida).

Ključna ocena za dokaz učinkovitosti je bila opravljena pri prvem obisku, v časovnem obdobju 15–180 minut po začetnem odmerku. Hkrati so v istem časovnem intervalu ocenjevali tudi varnost.

Zdravljenje je trajalo od štiri do sedem dni, odvisno od tega, ali je stanje popolnoma izzvenelo ob kontrolnem obisku po štirih dneh zdravljenja. Peti in osmi dan so bile opravljene nadaljnje ocene predvsem zato, da se ovrednoti varnostni profil zdravila v celotnem obdobju zdravljenja. Nekateri parametri učinkovitosti so bili analizirani pri drugem in tretjem obisku.

Ocena učinkovitosti in varnosti

Poleg standardnih postopkov ocenjevanja zdravstvene anamneze, splošnega telesnega pregleda in vitalnih znakov so uporabili še posebne postopke za ocenjevanje izhodiščne statusa bolezni in sprememb po terapevtski intervenciji.

Za ocenjevanje jakosti simptomov in olajšanja sta bili uporabljene dve različni lestvici. Jakost bolečine v žrelu so ocenili po lestvici 0–100 mm na VAS, medtem ko so olajšanje bolečine v žrelu ocenili s kategorično lestvico (tabela 2). Sestavlja jo sedem fraz, ki opisujejo stopnjo olajšanja bolečine.

Po vzetem enkratnem odmerku zdravila so z lestvico ocenili jakost bolečine in olajšanje za vsako ocenjevalno obdobje (vsakih 15 minut v obdobju treh ur).

Tabela 1. Potek raziskave.

Ocenjevanje in postopki	Čas uporabe zdravila in točke klinične ocene (min)													
	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150	165	180	
Uporaba zdravila	X													
Ocena simptomov pri preiskovancu														
Ocena jakosti bolečine v žrelu	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena olajšanja bolečine v žrelu		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena neželenih dogodkov		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Tabela 2. Lestvica za ocenjevanje olajšanja bolečine v žrelu.

Kategorija	Ocena
Popolno olajšanje	6
Skoraj popolno olajšanje	5
Močno olajšanje	4
Zmerno olajšanje	3
Blago olajšanje	2
Rahlo olajšanje	1
Ni olajšanja	0

^a Zdravilo se v različnih državah lahko pojavlja pod različnimi imeni.

Intenzivnost okužbe dihal je bila ovrednotena z oceno tonzilofaringitisa. Za vsako od petih običajnih opaženih kliničnih lastnosti tonzilofaringitisa, ki so prikazane v tabeli 3, so sešteli ocene na ocenjevalni lestvici od 0 do +2.

Za oceno varnostnega profila sta bila uporabljena intervju in telesni pregled. Pri prvem obisku so za ocenjevanje varnostnega profila uporabili intervju. Pri vsaki točki za ocenjevanje učinkovitosti je bil preiskovanec vprašan o preobčutljivosti ali drugih simptomih. Preiskovance so tudi spodbujali, naj sami spontano poročajo o simptomih, ki bi jih zaznali, ali znakih, ki bi jih opazili v celotnem triurnem ocenjevalnem obdobju. Pri drugem in tretjem obisku so za ocenjevanje varnosti uporabili intervju in telesni pregled. Vse zajete neželene dogodke so razporedili glede na povezanost z zdravilom, jakost, resnost, čas do pojava, pogostnost, zahtevo po zdravljenju in pričakovanost.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 291 preiskovancev. Od 291 naključno izbranih jih je 57 prejelo placebo, 116 primerjalno zdravilo v kliničnem preizkušanju in 118 testno zdravilo v kliničnem preizkušanju. Vseh 291

naključno izbranih preiskovancev je bilo vključenih v analizo za dokaz učinkovitosti in varnosti. Srednja starost bolnikov je bila $39,6 \pm 11,5$ let. Vzorec je sestavljalo 198 žensk in 93 moških. Med skupinami, ki so se zdravile, ni bilo statistično pomembnih razlik v demografskih spremenljivkah, telesnem stanju in dejavnikih, povezanih z boleznijo.

Učinkovitost

Osnovni parameter za ocenjevanje učinkovitosti je bila jakost bolečine, merjena po lestvici VAS v mm, v razponu od 0 (ni boleče) do 100 (zelo boleče). Ocenjevalna obdobja pri prvem obisku, merjena v minutah, so bila: 0 (izhodišče), 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165 in 180. Slika 1 prikazuje oceno jakosti bolečine v žrelu, merjene pri prvem obisku, za vsa ocenjevalna obdobja. Pri drugem in tretjem obisku so opravili enkratno oceno jakosti bolečine.

V primerjavi s placebom je pri jemanju testnega zdravila prišlo do bistvenega olajšanja bolečine. Učinki so bili vidni v 15 minutah po jemanju in so trajali tri ure.

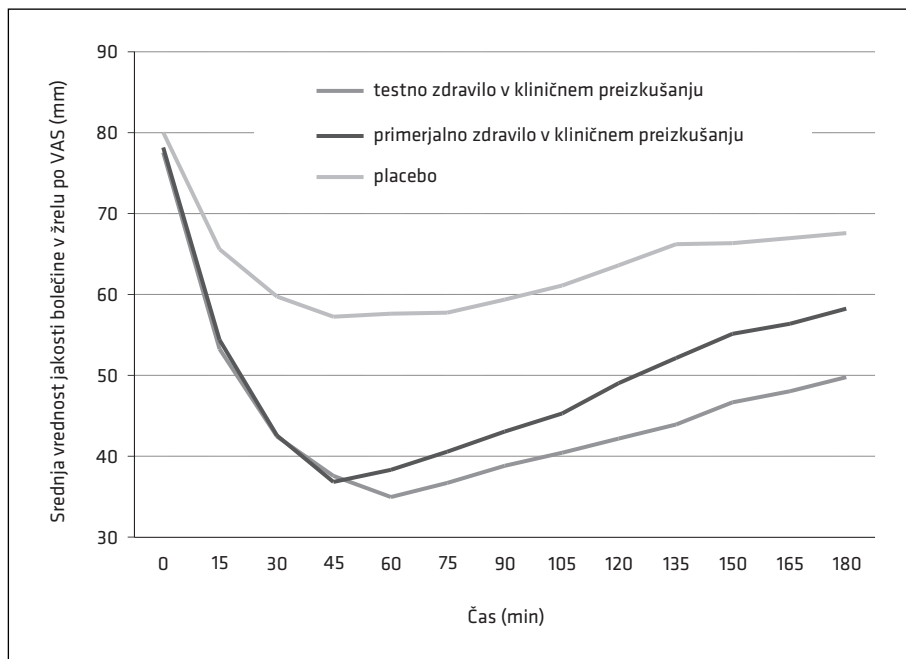
Drugi parameter, pomemben za ocenjevanje učinkovitosti, je olajšanje bolečine. Slika 2 prikazuje grafično ponazoritev vrednosti olajšanja bolečine pri prvem

Tabela 3. Ocena tonzilofaringitisa.

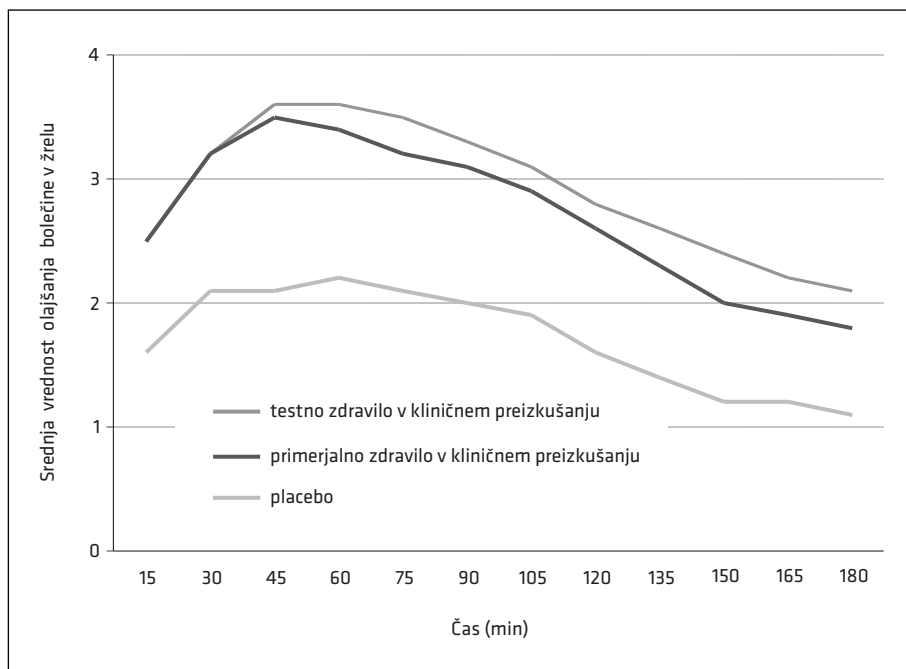
Parameter	Točke		
	0	1	2
Telesna temperatura (merjena v ustih)	$\leq 37^{\circ}\text{C}$	$37,1\text{--}38,2^{\circ}\text{C}$	$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
Barva ust in žrela	rožnata	rdeča	temno rdeča
Izpuščaji na sluznici žrela ^a	ne	nekaj	mnogo
Povečane vratne bezgavke ^b	ne	nekatero	opazno
Vnetje vratnih bezgavk (občutljivost na dotik)	ne	rahlo ali zmerno	hudo

^a eksudati, mehurčki, petehije

^b povečana velikost ali število bezgavk



Slika 1. Dinamika srednjih vrednosti jakosti bolečine, merjenih pri prvem obisku. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*).



Slika 2. Dinamika srednjih vrednosti olajšanja bolečine, merjenih pri prvem obisku.

obisku glede na zdravljenje v vseh ocenjevalnih obdobjih.

Olajšanje bolečine se je pri testnem zdravilu pojavilo 15 minut po jemanju pastile in je trajalo v obdobju treh ur.

Primarni cilj za dokaz učinkovitosti

Primarni cilj, uporabljen za dokaz učinkovitosti, je bila razlika med jakostjo bolečine v žrelu po eni uri glede na izhodiščno vrednost. Razlika v jakosti bolečine v žrelu po eni uri je bila pri testnem zdravilu statistično značilno večja kot pri placebu ($p < 0,0001$).

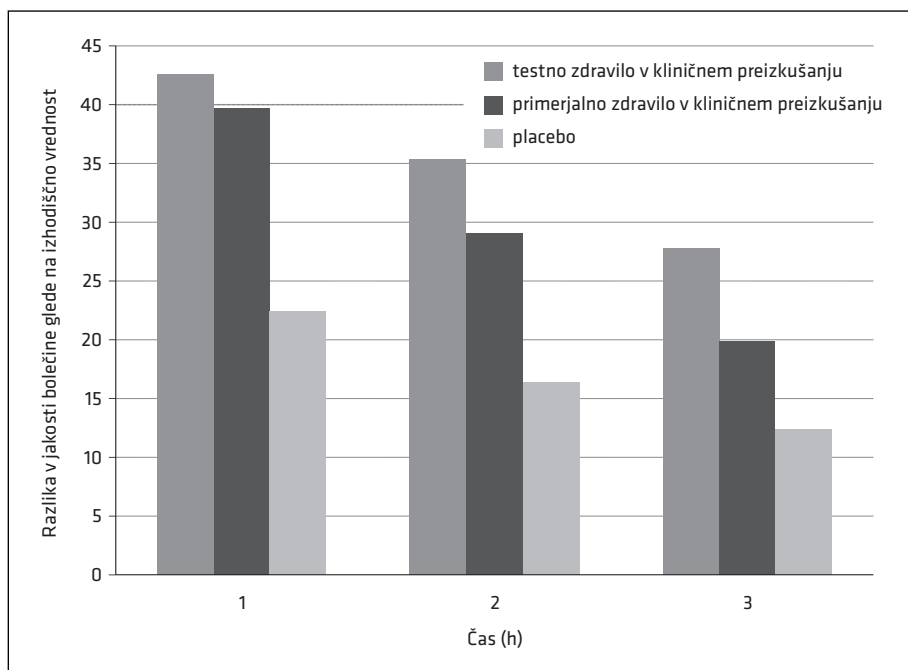
Sekundarna cilja za dokaz učinkovitosti

Sekundarna cilja, uporabljena za dokaz učinkovitosti, sta bila razlika med jakostjo bolečine v žrelu po dveh urah glede na izhodiščno vrednost in razlika med jakostjo bolečine v žrelu po treh urah glede na izhodiščno vrednost. Poleg tega je bilo za dokaz učinkovitosti uporabljeno še skupno

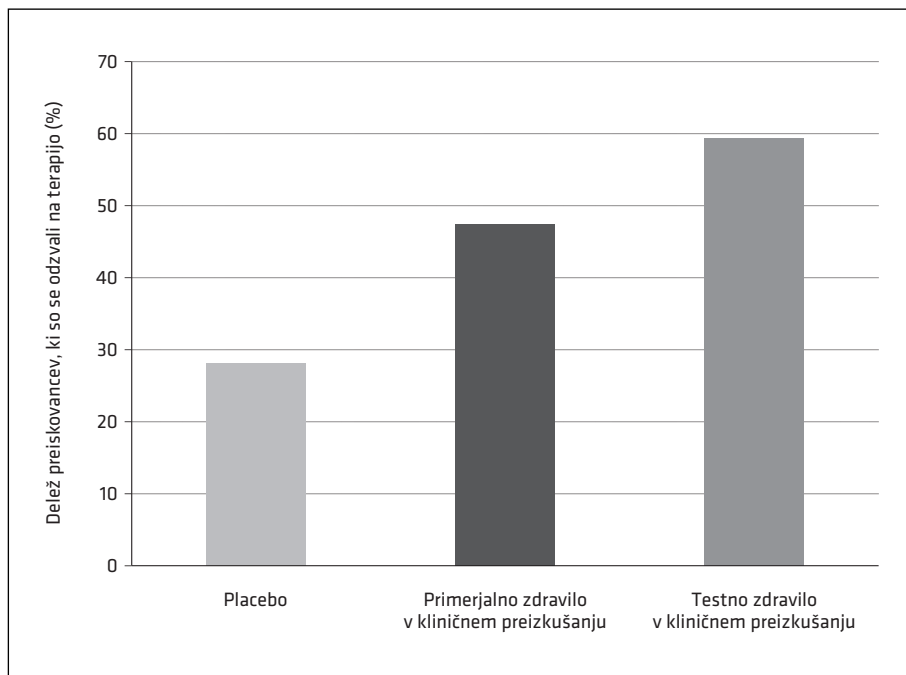
olajšanje bolečine v obdobju od 15 minut do treh ur po jemanju ter delež preizkušancev, ki so se odzvali na terapijo.

Za vsakega preiskovanca so po trapezoidnem pravilu izračunali skupno olajšanje bolečine v obdobju od 15 minut do treh ur kot območje pod krivuljo ocene olajšanja bolečine. Delež preiskovancev, ki so se odzvali na terapijo, je bil opredeljen kot delež preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje, glede na skupno število preiskovancev, ki so jemali isto zdravilo. Preiskovanec, ki se je odzval na zdravljenje, je bil vsak, pri katerem se je vrednost jakosti bolečine zmanjšala za 13 mm ali več v vseh treh časovnih obdobjih (ena ura, dve uri in tri ure) po enkratnem odmerku pri prvem obisku.

V primerjavi s placebom je bil po vseh ocenjevalnih lestvicah jasno izražen boljši učinek testnega zdravila tako pri primarnih kot pri sekundarnih ciljih (slika 3, slika 4).



Slika 3. Dinamika srednjih vrednosti razlik med jakostjo bolečine v žrelu, merjenih pri prvem obisku.



Slika 4. Delež preiskovancev, ki so se odzvali na terapijo, po terapevtskih skupinah.

Terciarni cilji za dokaz učinkovitosti

Glavni namen daljšega obdobja spremljanja je bil oceniti varnost izdelka, zato so terciarni cilji za dokaz učinkovitosti služili samo kot podporni podatki za ocenjevanje učinkovitosti s primarnimi in sekundarnimi cilji.

Delež preiskovancev, pri katerih je bolezen popolnoma izzvenela, je bil ocenjen pri drugem in tretjem obisku. Med ocenjevanjem pri tretjem obisku so preiskovance, ki so uspešno zaključili zdravljenje že pri drugem obisku, šteli kot ozdravljene. Ob koncu zdravljenja je bolezen izzvenela pri 89 % bolnikov, zdravljenih s testnim zdravilom. Statistično značilna razlika med testnim zdravilom in placebom je bila dokazana tako pri drugem ($p = 0,007$) kot tudi tretjem obisku ($p < 0,001$).

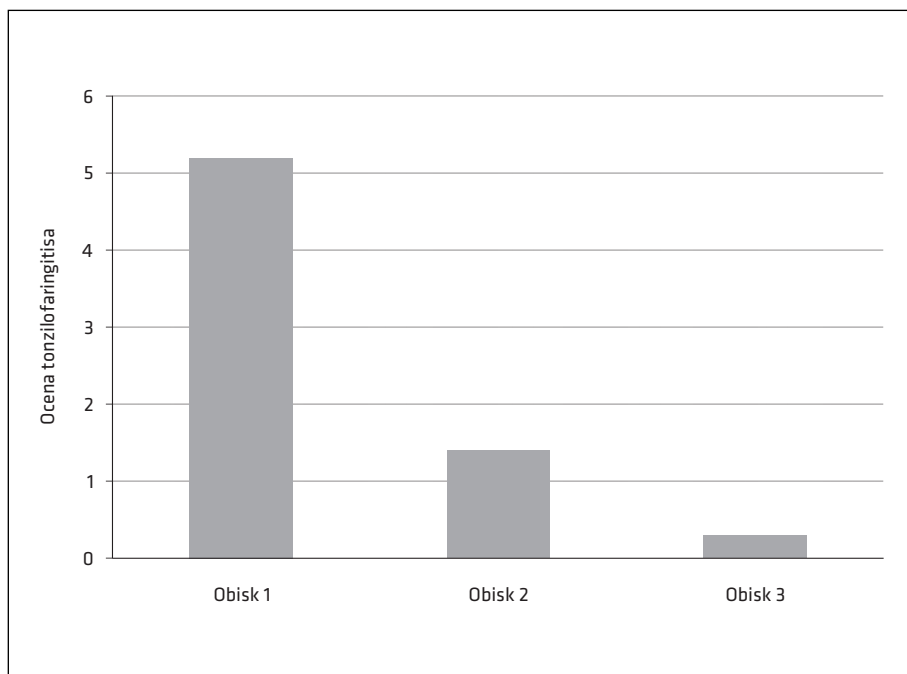
Ocena izraženosti tonzilofaringitisa je bila uporabljena za oceno intenzivnosti okužbe zgornjih dihal. Ocena tonzilofaringitisa je bila izvedena pri drugem in tretjem obisku. Pri preiskovancih, pri katerih je bilo

zdravljenje zaključeno že pri drugem obisku, so oceno tonzilofaringitisa upoštevali pri analizi tretjega obiska.

Tako pri drugem kot tudi tretjem obisku je bila dokazana pomembna razlika med testnim zdravilom in placebom (slika 5).

Varnost

Varnost zdravila so ocenjevali pri vseh 291 vključenih preiskovancih. Skupno je bilo ugotovljeno 19 neželenih dogodkov, od tega jih je bilo 10 prepoznanih kot neželeni učinki v povezavi z zdravilom, ki so bili med skupinami dokaj enakomerno razporejeni. O blagih prebavnih motnjah (suha usta in zgaga) so poročali pri 2,54 % preiskovancih, ki so jemali testno zdravilo. Neželeni učinki so bili blagi in so izzveneli v 24 urah. Neželenih učinkov, zaradi katerih bi moral preiskovanec prenehati sodelovati v raziskavi, ni bilo. Obe aktivni zdravljenji sta imeli podoben varnostni profil, ki ni bil pomembno klinično drugačen od placeba (16).



Slika 5. Znižanje ocene tonziloфарингитиса s testnim zdravilom.

ZAKLJUČKI

Nova farmacevtska oblika zdravila Septabene® zaradi kombinacije aktivnih učinkovin, ki delujejo protibolečinsko, protivnetno in antiseptično, ponuja pristop k celovitemu zdravljenju vnetja žrela. Raziskava je poka-

zala, da je nova farmacevtska oblika učinkovita in da jo bolniki pri zdravljenju vnetega žrela dobro prenašajo. Učinkovitost zdravila Septabene® je bila bistveno boljša od placeba in primerljiva s primerjalnim zdravilom v kliničnem preizkušanju.

LITERATURA

1. Bisino AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011; 344 (3): 205–11.
2. Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract*. 2005; 22 (3): 227–33.
3. Addey D, Shephard A. Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2012; 12: 9.
4. Wunderer H. Mund- und Rachentherapeutika. *Dtsch Apoth Ztg*. 1986; 126 (42): 2281–92.
5. Little PS, Williamson I. Controversies in management: are antibiotics appropriate for sore throats? Costs outweigh the benefits. *BMJ*. 1994; 309: 1010.
6. Little PS, Williamson I, Warner G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*. 1997; 314 (7082): 722–7.
7. Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, et al. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: consolidating »why« and considering »how«. *Br J Gen Pract*. 1998; 48 (437): 1865–70.
8. Strutz HJ, Dieterich HA. Behandlung infektiös-entzündlicher Erkrankungen des Mund-, Hals- und Rachenraumes mit Cetylpyridiniumchlorid. *Therapiewoche*. 1984; 34: 565–9.
9. Meier E. Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit. *Apotheker J*. 1990; 12: 26–32.
10. Konschal U. Antiseptische Lokaltherapeutica als eigenständige Therapie HNO-arztl. gesehen. *Therapiewoche*. 1977; 27: 7732–9.
11. Merianos JJ. Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilisation and preservation*. 4th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1991. p. 225–55.
12. Anonymous. Mund- und Rachentherapeutika. Lutschen, Gurgeln, Pinseln, Spülen, Sprühen. *Dtsch Apoth Ztg*. 1983; 123 (50): 2465–9.
13. Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51 (7): 588–95.
14. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998; 6 (2): 95–107.
15. Cioli V, Corradino C, Scorza Barcellona P. Review of pharmacological data of benzydamine. *Int J Tiss Reac*. 1985; 7 (3): 205–13.
16. Gordeev I. Final report. A comparison of therapeutic equivalence between the test and the reference formulation of fixed combination of cetylpyridinium chloride 1.0 mg/benzydamine hydrochloride 3 mg in subjects with sore throat associated with upper respiratory tract infections; Phase III study. 2014; Podatki iz arhiva. KRKA, d. d., Novo mesto.