

Benzidamin Hidroklorür Venöz Kanülasyonda EMLA'ya Alternatif Olabilir Mi?

İsmail Katı, Murat Tekin, Emin Silay, Cihat Yağmur, İsmail Coşkun

Özet:

Amaç: Bu çalışmada erişkin hastalarda damar yolu açılması sırasında topikal olarak tek doz uygulanan EMLA (eutectic mixture of local anesthetic) ile benzidamin hidroklorürün analjezik etkinlik, maliyet, hemodinamik ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: ASA I-III grubundan yaşları 18-60 arasında değişen 100 hasta randomize çift kör olarak 2 gruba ayrıldılar. IV kanülasyondan 1 saat önce birinci gruba EMLA, ikinci gruba ise benzidamin hidroklorür uygulandı. Kanül yerleştirilirken, olguların ağrıları VAS ile değerlendirildi. İşlem sırasında hemodinamik değişiklikler ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: VAS skorları EMLA grubunda benzidamin grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.01$). Kan basıncı açısından gruplar karşılaştırıldığında kanülasyon sonrası 1., 3., 4. ve 6. dakika sistolik kan basınçları ve kanülasyondan sonra 6. dakika ortalama kan basınçları benzidamin grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). Gruplar kendi içerisinde kan basıncı ve kalp atım hızı yönünden kanülasyon öncesine göre kanülasyon sonrası karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. EMLA grubunda ciltte solukluk ve uyuşma anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$). Diğer yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Benzidamin hidroklorür jelin, EMLA kreme göre analjezik etkinliğinin daha az olmasına karşın, olguların büyük çoğunluğunda yeterli analjezi sağlaması yanında maliyetinin de düşük olması nedeni ile damar yolu açılması sırasında EMLA kreme alternatif olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: EMLA, benzidamin hidroklorür, intravenöz kanülasyon, hemodinamik etkiler

Anestezi uygulanacak olgulara rutin olarak damar yolu açılması gerekmektedir (1). Damar yolu açılması sırasında ağrıya bağlı olarak hemodinamik değişiklikler ve vazovagal reaksiyonlar meydana geldiği bildirilmiştir (2,3). Erişkinlerde, intradermal lokal anestezi enjeksiyonu ve kanül numarasına bakılmaksızın venöz kanülasyon işlemlerinin ağırlı deneyimler olduğu bildirilmiştir (4,5).

Non invazif olarak damar yolu açılacak bölgeye topikal lokal anestezi ajan uygulanması; girişime bağlı gelişen ağrı ve yan etkileri azaltmaktadır (6).

EMLA (eutectic mixture of local anesthetic) ; Lidocaine/prilocaine karışımından oluşan topikal lokal anestezi kremidir. Oklüzyon altında topikal uygulandığı zaman venöz girişim için dermal analjezi oluşturmada etkindir ve bazı ülkelerde pediatrik hastalarda rutin olarak kullanılmaktadır

(7). Benzidamin hidroklorür ise pirazol yapısında lokal anestezi özelliği olan nonsteroid anti-inflamatuar ve antibakteriyel bir ajandır (8,9). Transdermal absorbe olur ve inflamasyonlu dokuda birikir (10). Benzidaminin, erişkinlerde damar yolu açılması sırasında kullanıldığına ait literatürde bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, erişkin hastalarda damar yolu açılması sırasında topikal olarak tek doz uygulanan EMLA ile benzidamin hidroklorürü, analjezik etkinlik, maliyet, hemodinamik ve yan etkiler açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul izni ve hasta onayı alınan, yaşları 18-60 arasında, ASA I-III grubundan 100 olgu çalışmaya alındı. Olgular geliş sırasına göre rasgele çift kör olarak 2 gruba ayrıldılar. Daha önce EMLA (eutectic mixture of local anesthetic) veya benzidamin uygulanan, amid türü lokal anesteziyelere allerjisi olan, kanülasyondan 12 saat önce sedatif ve analjezik ajan alan, kanülasyon bölgesinde dermatiti ve açık yarası olan olgular çalışma dışı bırakıldı. İşlemden önce tüm olgular, ağrılarını 10 cm'lik cetvel üzerinde 0 ile 10 puan arasında (0: Ağrı yok, 10: Hayal edilebilecek en şiddetli ağrı) ifade etmeleri konusunda

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Van

Yazışma Adresi: Dr. İsmail KATI
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
65100/ VAN

Tablo I: Olguların demografik ve VAS değerleri.

	1. Grup (n=50)	2. Grup(n=50)	p Değeri
Yaş (yıl)	33 ±13.12	35.12 ±14.76	0.45
Ağırlık (kg)	70.40±14.29	68.16± 10.45	0.37
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	21/29	14/36	0.2
VAS	2.5±1.13	2.77± 1.32	0.004*
Maliyet (TL)	2407700	342700	0.0001**

*p<0.01, **p<0.001

Tablo II: Olgulara ait sistolik (SKB), diastolik (DKB) ve ortalama (OKB) kan basınçları ve kalp atım hızları (KAH).

	1. Grup	2. Grup	p Değeri
Kanülasyon öncesi SKB		129.50±23.10	0.18
Kanülasyon öncesi DKB	78.42±11.73	80.40±12.30	0.41
Kanülasyon öncesi OKB	93.12±12.99	97.50±16.81	0.14
Kanülasyon sonrası 1. dk. SKB	124.48±16.54*	132.68±23.04	0.04*
Kanülasyon sonrası 1. dk. DKB	77.98±10.88	81.02±12.54	0.19
Kanülasyon sonrası 1. dk. OKB	93.30±11.88	98.14±14.32	0.06
Kanülasyon sonrası 2. dk. SKB	123.52±18.81	131.68±22.79	0.054
Kanülasyon sonrası 2. dk. DKB	77.26±12.59	80.26±13.85	0.26
Kanülasyon sonrası 2. dk. OKB	92.24±13.59	96.38±15.96	0.16
Kanülasyon sonrası 3. dk. SKB	121.82±18.58*	133.20±24.11	0.01*
Kanülasyon sonrası 3. dk. DKB	75.86±13.04	79.40±13.31	0.18
Kanülasyon sonrası 3. dk. OKB	91.00±14.22	96.46±15.91	0.07
Kanülasyon sonrası 4. dk. SKB	12064±19.22*	129.76±23.73	0.03*
Kanülasyon sonrası 4. dk. DKB	75.50±13.03	77.36±14.44	0.5
Kanülasyon sonrası 4. dk. OKB	90.44±14.15	93.90±16.67	0.26
Kanülasyon sonrası 5. dk. SKB	120.60±21.65	128.98±22.56	0.06
Kanülasyon sonrası 5. dk. DKB	73.94±13.57	128.98±22.56	0.12
Kanülasyon sonrası 5. dk. OKB	89.16±15.34	94.02±15.07	0.11
Kanülasyon sonrası 6. dk. SKB	118.20±18.10*	128.70±22.80	0.012*
Kanülasyon sonrası 6. dk. DKB	73.42±12.42	77.16±12.51	0.13
Kanülasyon sonrası 6. dk. OKB	88.18±13.29*	94.70±15.74	0.02*
Kanülasyon öncesi KAH	82.60±12.94	80.10±15.52	0.38
Kanülasyon sonrası 1. dk. KAH	86.70±13.50	83.66±15.85	0.3
Kanülasyon sonrası 2. dk. KAH	83.00±14.60	82.96±15.52	0.98
Kanülasyon sonrası 3. dk. KAH	82.40± 15.74	81.32±15.13	0.72
Kanülasyon sonrası 4. dk. KAH	81.42±14.37	79.52±15.47	0.52
Kanülasyon sonrası 5. dk. KAH	81.32±14.29	79.40±14.08	0.5
Kanülasyon sonrası 6. dk. KAH	80.28±14.88	78.34±12.88	0.48

*p<0.05

bilgilendirildi. Damar yolu açılmadan 1 saat önce, intravenöz kanülasyonun yapılacağı el sırtına halka tarzında (30 mm x 30 mm cilt yüzeyi) birinci gruba (EMLA grubu) yaklaşık 2.5 gr (her tüpte 5 gr) EMLA krem, ikinci gruba ise (benzidamin grubu) yine yaklaşık 2.5 gr (her

tüpte 50 gr) benzidamin hidroklorür sürüldü ve üzerine flaster (Tegaderm™ 3M) yapıştırıldı. Kanül yerleştirilirken, olguların ağrıları vizuel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Kanülasyon yapmadan önce ve kanülasyon sonrası 1'er dakikalık arayla 5 kez hemodinamik

Tablo III: Yan etkiler

	1. Grup	2. Grup	p değeri
Kanülasyon öncesi, Flaster kaldırıldıktan sonra			
Kaşıntı (0/1/2/3)			
Uyuşma (0/1/2/3)	42/2/2	46/4/0	0.26
Soğukluk hissi (0/1/2/3)	45/5/0	50/0/0	0.028*
Ödem (0/1/2/3)	42/8/0	45/5/0	0.27
Kızarıklık(0/1/2/3))	48/1/1	49/1/0	0.6
Solukluk (0/1/2/3)	50/0/0	50/0/0	1
Pilo ereksiyon(0/1/2/3)	13/24/12	17/29/2	0.037*
	47/2/0	49/1/0	0.5
Kanülasyon sırasında			
Bayılma hissi (0/1/2)	50/0/0	50/0/0	1
Baş dönmesi (0/1/2)	50/0/0	50/0/0	1
Sersemlik (0/1/2)	49/1/0	50/0/0	1
Terleme (0/1/2)	50/0/0	48/2/0	0.49
Sıcak basması (0/1/2)	50/0/0	49/0/0	1
Soğuk basması (0/1/2)	50/0/0	50/0/0	1
Bulantı (0/1/2)	50/0/0	50/0/0	1
İşlem uygulaması (0/1/2)	3/39/8	2/46/2	0.11

0: Yok, 1: Hafif, 2: Şiddetli, İşlem uygulaması (0: Alışılmıştan daha kolay, 1: Alışılmış gibi ve 2: Alışılmıştan daha zor). * $p<0.05$

değişiklikler ölçüldü (Petaş monitör, 375, Ankara, Türkiye). Gelişen yan etkiler kaydedildi. Damar kanülasyonu yapılmadan önce anestezi teknikeri tarafından flaster çıkarılıp uygulanan ilaç izotonikli gazla silindikten sonra uygulanan topikal ajandan habersiz aynı anestezi doktoru tarafından lokal doku hassasiyeti (kaşıntı, yanma, uyuşma ve soğuk hissi) verbal rating scale (VRS) (0=yok, 1=hafif, 2= şiddetli semptom) kullanılarak soruldu ve lokal reaksiyonlar (ödem, kızarıklık, solukluk, kaşıntı ve kıllarda ereksiyon) aynı VRS ile kaydedildi. Povidon iyodür ile usulüne uygun antisepsi sağlandıktan sonra aynı anestezi tarafından damar yolu açıldı. Damar yolu için 20 Gauge İV kanül kullanıldı. Olgular tarafından işlem sırasında hissettikleri ağrı; 0-10 cm arasında işaretli bir cetvel üzerinde belirtildi. Anestezi kanülasyonu yerleştirme işlemini; alışıldan daha kolay, alışıldığı gibi, alışıldan daha zor olarak değerlendirdi. Vazovagal reaksiyonlar (bayılma hissi, baş dönmesi, sersemlik, bulantı, terleme, sıcak ve soğuk basması); 0= yok, 1=hafif, 2= şiddetli olarak kaydedildi ve her iki ajanın maliyeti hesaplandı.

Çalışma gruplarına ait değerler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Her iki çalışma grubuna ait değerlerin istatistiksel analizi

için Unpaired Student-t testi yapıldı. Yan etkiler için ise Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). VAS skorları, EMLA grubunda benzidamin grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.01$, Tablo 1). Her iki grupta kanülasyon öncesi kan basıncı ve kalp atım hızları açısından kanülasyon sonrası değerlere göre anlamlı fark saptanmadı. Ancak gruplar arası karşılaştırmada, kanülasyon sonrası 1, 3., 4. ve 6. dakikalardaki sistolik kan basınçları ve kanülasyondan sonra 6. dakikadaki ortalama kan basıncı benzidamin grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$, Tablo 2). EMLA grubunda ciltte solukluk ve uyuşma, benzidamin grubuna göre anlamlı olarak fazla idi ($p<0.05$, Tablo 3). Diğer yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Maliyet açısından karşılaştırıldığında EMLA grubu, benzidamin grubuna göre 6.5 kat daha yüksek maliyet oluşturmada idi (Tablo 1).

Tartışma

İdeal bir topikal anestezi ilaç, aktif maddeyi yeterli konsantrasyonda içermeli, hızlı etki ile

beraber deride derin ve nispeten uzun süreli anestezi sağlamalı, yan etkileri en az olmalıdır (11). EMLA kremin, uygulama yerinde olguların yaklaşık %80'inde lokal anestezi etki oluşturduğu bildirilmiştir (12). EMLA krem topikal anestezi ajan olarak venöz girişimlerde, arteriyel kanülasyonlarda, lomber ponksiyonlarda ve postherpetik nevraljide kullanılmaktadır (13-16). Benzidamin hidroklorür ise non-steroidal antiinflamatuvar, lokal anestezi ve analjezik özelliğe sahip olup, topikal olarak deriden ve oral mukozadan absorbe olduğu bildirilmiştir (9,17). Topikal olarak; postherpetik nevraljide ve radyasyona bağlı gelişen oral mukozitlerde kullanılmıştır (8,18).

EMLA krem çocuklarda venöz kanülasyondan önce dermal analjezi sağlamak amacıyla rutin uygulamada olmasına rağmen, erişkinlerde değişik pratik uygulamalar söz konusudur (6,19). Erişkinlerde yapılan bir çalışma, olgularda intravenöz kanülasyonda ağrıyı azaltmak ve yatıştırmak için kullanılan EMLA yamanın plasebodan daha etkili olduğunu göstermektedir (6). Diğer bir çalışmada ise EMLA kremin 15-30 dakikanın altında, hatta 5 dakikadan daha kısa süreli uygulamalarının plasebolardan daha etkin analjezi sağladığı rapor edilmiştir (20).

Bizim çalışmamızda, EMLA grubunda (%95'inde VAS değeri 4'ün altında) benzidamin grubuna (% 80'inde VAS değeri 4'ün altında) göre anlamlı derecede analjezik etkinlik fazla idi, ancak benzidamin grubunda da olguların çoğunda yeterli analjezi sağlandı.

Langham ve ark. (3) topikal analjezi uygulamadan 18 numaralı iğne ile yapmış oldukları intravenöz kanülasyonda, kanülasyon öncesine göre kanülasyon sonrası kan basıncı ve kalp atım hızında anlamlı derecede artış saptamışlardır. Buna karşın subkutan lokal anestezi uygulamalarından sonra ise kanülasyon öncesi değere göre kanülasyon sonrası değerler arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bunun aksine Pavlin ve ark. (2) ise kanülasyon sırasında özellikle vazovagal reaksiyon gelişen olgularda hem ortalama kan basıncının ve hem de kalp atım hızının düştüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, her iki grupta kanülasyon öncesi kan basıncı ve kalp atım hızlarında kanülasyon sonrası değerlere göre anlamlı fark saptanmazken, gruplar arası karşılaştırmada, benzidamin grubunda, EMLA grubuna göre kanülasyon sonrası 1., 3., 4. ve 6. dakikalarda sistolik kan basıncında anlamlı artış saptandı. Bunun da nedeni benzidamin uygulanan hastaların %20'sinde yeterli analjezi sağlanamaması olarak yorumlandı. Topikal

olarak EMLA kremin 1 saat uygulanmasından sonra yaygın olarak 1-2 saat süreyle soğukluk ve vazokonstriksiyon meydana gelmekte iken 2-4 saatten daha uzun süreli uygulandığında ise deride eritem gözlemlendiği bildirilmiştir (21). EMLA ile gelişen vazokonstriksiyonun, Tegaderm'in oklüzyonu sonucu olduğu rapor edilmiştir (21). Başka bir çalışmada ise soğukluk ve vazokonstriksiyonun EMLA krem içerisindeki anestezi karışım tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir (22). Topikal uygulanan benzidamin ile ise, %1-10 arasında lokal uyuşukluk, lokal yanma veya hassasiyet geliştiği bildirilmiştir (23). Vazokonstriksiyon oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Bizim olgularımızda, göreceli fakat anlamsız olarak EMLA grubunda alışılmadık daha zor kanülasyon işlemi yapıldı. Oluşan kanülasyon zorluğu, EMLA kremin meydana getirdiği vazokonstriksiyona bağlanabilir.

Venöz girişimden 1 saat önce EMLA kremin uygulanmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (11). Ancak benzidamin için böyle bir süre belirtilmemiştir. Lokal benzidamin hidroklorür uygulaması genel uygulamaya göre daha yüksek konsantrasyonda daha uzun süre doku penetrasyonu sağladığı ve analjezik etki süresinin 90 dakika devam ettiği bildirilmiştir (21). Biz de çalışmamızda, EMLA krem uygulama zamanına uygun olarak benzidamin hidroklorür uygulama zamanını kanülasyon öncesi 1 saat olarak belirledik. Ancak bu konuda benzidaminin topikal uygulama süresinin tespiti için kontrollü çalışmaya gereksinim olduğu kanısındayız.

Vazovagal reaksiyon (sersemlik, baş dönmesi, soğuk hissi, sıcak basması, bulantı, terleme, bayılma hissi) sıklığının EMLA uygulanan hasta grubunda plasebo grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada, kanülasyon öncesi herhangi bir işlem yapılmayan olgularda, vazovagal reaksiyon sıklığının %10.6 olduğu bildirilmiştir. Bu reaksiyonların daha çok genç ve bayılma anamnezi olan olgularda olduğu saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda EMLA grubunda bir olguda sersemlik, benzidamin grubunda ise 2 olguda terleme görüldü. Bu bulgular literatürle uyumluluk göstermektedir.

Gruplar maliyet açısından karşılaştırıldığında, EMLA kremin benzidamin hidroklorür jele göre yaklaşık 6.5 kat daha pahalı olduğunu saptadık.

Sonuç olarak; Benzidamin hidroklorür jelin, EMLA kreme göre analjezik etkinliğinin daha az olmasına karşın, olguların büyük çoğunluğunda yeterli analjezi sağlanması yanında maliyetinin de çok düşük olması nedeni ile damar yolu açılması sırasında EMLA kreme alternatif olabileceği kanısına varıldı.

Can Benzidamine Hydrochloride be An Alternative to EMLA Cream for Intravenous Cannulation?

Abstract:

Aim: The purpose of this study was to compare the effectiveness of a single dose of the EMLA cream with benzidamine hydrochloride for efficiency of analgesia, costs, hemodynamic effects and side effects during intravenous cannulation in adult patients.

Method: A hundred ASA I-III adult patients, aged between 18-60 years were randomly, double blind placed in two groups.

In the first group, EMLA cream was topically applied for dermal anesthesia, and in the second group, benzidamine hydrochloride gel was topically applied for dermal anesthesia one hour before intravenous cannulation. The pain was evaluated with VAS during cannula insertion. The hemodynamic changes and side effects were recorded.

Results: The EMLA group's VAS scores were significantly lower than benzidamine group ($p<0.01$).

When compared to blood pressures in both groups, the systolic blood pressures were significantly higher at first, third, fourth and sixth minute after cannulation, and mean blood pressures were significantly higher at sixth minute in benzidamine group ($p<0.05$).

In both groups, there were not significant differences the blood pressures and heart rates compared to control values after intravenous cannulation.

In EMLA Group, fadeness and numbness were significantly higher ($p<0.05$). There were not significant differences in view of other side effects.

Conclusion: As a result although benzidamine hydrochloride gel has got less analgesic efficiency than EMLA cream, it provided analgesia in the greater part of the patients, in addition, its cost is cheaper than EMLA. Therefore, we suggested that, it may be an alternative to EMLA cream for intravenous cannulation.

Key words: EMLA, benzidamine hydrochloride, intravenous cannulation, hemodynamic effects

Kaynaklar

- Langham BT, Harrison DA: Local anaesthetics: does it really reduce the pain of insertion of all sizes of venous cannula? *Anaesthesia* 47: 890-891, 1992.
- Pavlin DJ, Links S, Rapp SE, Nessly ML, Keyes HJ. Vaso-vagal reactions in an ambulatory Surgery Center. *Anesth Analg* 76: 931-935, 1993.
- Langham BT, Harrison DA. The pressor response to venous cannulation: attenuation by prior infiltration with local anaesthetic. *Br J Anaesth* 70: 519-521, 1993.
- Dennis AR, Leeson-Payne CG, Langham BT, Aitkenhead AR. Local anaesthesia for cannulation. Has practice changed? *Anaesthesia* 50: 400-402, 1995.
- Van den Berg AA, Abeysekera RMMS. Rationalising venous cannulation: patient factors and lignocaine efficacy (Letter). *Anaesthesia* 84: 84, 1993.
- Vaghadia H, Al-Ahdal OA, Nevin K. EMLA patch for intravenous cannulation in adult surgical outpatients. *Can J Anesth* 44: 798-802, 1997.
- Steward D J. Management of childhood pain: new approaches to procedure-related pain. *J Paediatr* 122(Suppl): S1-46, 1993.
- McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA. Benzidamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain* 40: 131-135, 1990.
- Anon Diflam – a topical NSAID, *Drug Ther Bull* 24: 19-20, 1986.
- Jepson BA. Relieving the pain of pressure sores. *Lancet* 339: 503-504, 1992.
- Browne J, Awad I, Plant R, McAdoo J, Shorten G. Topical amethocaine(Ametop™) is superior to EMLA for intravenous cannulation. *Can J Anesth* 46: 1014-1019, 1999.
- Coley S. Anaesthesia of the skin (Editorial) *Br J Anaesth* 62: 4-5, 1989.
- Hallén B, Carlsson P, Uppfeldt A. Clinical study of a lignocaine-prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture. *Br J Anaesth* 57: 326-328, 1985.
- Smith M, Gray BM, Ingram S, Jewkes DA. Double-blind comparison of topical lignocaine-prilocaine cream (EMLA) and lignocaine infiltration for arterial cannulation in adults. *Br J Anaesth* 65: 240-242, 1990.
- Kapelushnik J, Koren G, Solh H, Greenberg M, De Veber L. Evaluating the efficacy of EMLA in alleviating the pain associated with lumbar puncture; comparison of open and double blind protocols in children. *Pain* 42: 31-34, 1990.
- Stow P J, Glynn C J, Minor B. EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. Efficacy and pharmacokinetic profile. *Pain* 39: 301-305, 1989.
- Baldock GA, Brodie RR, Chasseaud LF, Taylor T, Walmsley LM, Catanese B. Pharmacokinetics of benzidamine after intravenous, oral, and topical doses to human subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 2: 481-492, 1991.
- Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzidamine HCl for prophylaxis of radiation induced oral mucositis. *Cancer* 92: 875-885, 2001.

19. Nilsson A, Boman I, Wallin B, Rotstein A. The EMLA patch – a new type of local anaesthetic application for dermal analgesia in children. *Anaesthesia* 49: 70-72, 1994.
20. Nott MR. Relief of injection pain in adults. EMLA cream for 5 minutes before venepuncture. *Anaesthesia* 45: 772-774, 1990.
21. Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *Br J Anaesth* 63: 655-660, 1989.
22. Villada G, Zetlaoui J, Revuz J. Local blanching after epicutaneous application of EMLA cream. A double-blind randomized study among 50 healthy volunteers. *Dermatologica* 181: 38-40, 1990.
23. Passali D, Volonte M, Passali GC, Damiani V, Bellussi L, MISTRAL Italian Study Group: Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. *Clin Ther* 23: 1508-1518, 2001.