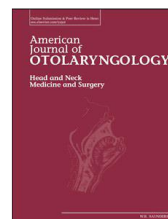


Содержание доступно на ScienceDirect

Американский журнал отоларингологии

главная страница журнала: www.elsevier.com/locate/amjoto

Рандомизированное, открытое, многоцентровое, сравнительное исследование терапевтической эффективности, безопасности и переносимости экстракта BNO 1030, в состав которого входят корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща, листья ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика, при лечении острого небактериального тонзиллита у детей от 6 до 18 лет.

Василий Попович*, Ивана Кошель, Александр Малафийчук, Любовь Пилецкая, Александр Семенюк, Оксана Филиппова, Руслана Орловская

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ул. Галицкая, 2, 76000, г. Ивано-Франковск, Украина

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Фитотерапия
Острый тонзиллит
BNO 1030
Имупрет® (Imupret®)
Рандомизированные контролируемые исследования

От семидесяти до 95% случаев острого тонзиллита вызвано вирусной инфекцией, в связи с этим в большинстве случаев антибиотикотерапия не назначается. В таких случаях для облегчения симптомов используются парацетамол или ибупрофен. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности фитонирингового экстракта BNO 1030 (Имупрет®) у пациентов с острым небактериальным тонзиллитом.

Методы: В ходе данного рандомизированного, многоцентрового, открытого, сравнительного исследования 238 амбулаторных пациентов в возрасте 6-18 лет были распределены случайным образом для применения BNO 1030 (Имупрет®) в качестве дополнения к стандартной симптоматической терапии, или стандартной терапии. Критерии оценки были следующими: динамика боли в горле в состоянии покоя и при глотании, раздражение в горле, связанное с кашлем, общее состояние, день прекращения приема жаропонижающих средств, доля пациентов, достигших терапевтического эффекта, а также оценка «терапевтического эффекта» от приема BNO 1030.

Результаты: уменьшение интенсивности симптомов острого тонзиллита до 1 балла и ниже. Оценка была проведена с использованием 4-балльной шкалы, начиная с 5-го дня лечения ($p < 0,005$). Было отмечено облегчение локальных симптомов и улучшение общего состояния, начиная со 2-го дня лечения заболевания ($p < 0,001$), прекращение приема жаропонижающих средств, начиная с 4-го дня лечения ($p < 0,005$), увеличение количества пациентов, достигших терапевтического эффекта до 81,6% ($p < 0,005$) по сравнению с контрольной группой. «Терапевтический эффект» был достигнут за 4,2 дня. Все пациенты хорошо перенесли терапию. Нежелательных реакций не отмечено.

Заключение: BNO 1030 (Имупрет®) является безопасным и эффективным препаратом, предназначенным для лечения острого небактериального тонзиллита у детей в возрасте 6-18 лет и обеспечивающим терапевтический эффект при его назначении в качестве дополнения к стандартной симптоматической терапии.

1. Введение

Под острым тонзиллитом (ОТ) (J03.0–J03.9) понимают внезапное начало проявления типичных клинических симптомов, включая боль в горле с/без затруднения глотания, гиперемию, увеличение миндалин с возможным появлением гнойных пробок, увеличение шейных лимфатических узлов, жар, общую слабость. На таких пациентов приходится около 5% визитов к врачу, и 50% из них находятся в возрасте от 5 до 15 лет [1]. От семидесяти до 95% случаев ОТ вызвано вирусными инфекциями. Бактериальный (Стрептококковый) ОТ развивается у иммунокомпетентных детей в 15-30% случаев, и у взрослых в 5-15% случаев. Таким образом, в большинстве случаев ОТ антибиотикотерапия не назначается [2, 3].

До настоящего времени не существует единого стандартного параметра по дифференциальной диагностике вирусного и бактериального тонзиллита. На основании дифференциации между тонзиллитом вирусного и бактериального происхождения для пациентов в возрасте от 3 до 14 лет была предложена Шкала МакАйзека, для пациентов старше 15 лет – шкала Центора; по данным шкалам осуществляется оценка наличия/отсутствия некоторых данных в анамнезе и клинических симптомов, и полученные результаты выражаются в виде общего показателя. Показатель от 1 до 3 баллов в соответствии со шкалой МакАйзека (McIsaac Scale) и от 0 до 2 баллов в соответствии со Шкалой Центора (Centor Scale) демонстрирует высокую вероятность вирусного тонзиллита [1, 4].

В таких случаях для облегчения симптомов широко

*Соответствующий автор.

Эл. адрес: popovych_ent@ukr.net (В. Попович).

<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>

Получено 5 сентября 2018 года.

0196-0709/© 2018 Авторы. Опубликовано Elsevier Инк. (Elsevier Inc.).

Данная статья размещена в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Просьба ссылаться на данную статью следующим образом:

Popovych, V.I., Am J Otolaryngol, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>

(Попович, В. И., Американский журнал отоларингологии, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>)

применяются парацетамол и ибупрофен [1, 5, 6]. Тем не менее, несмотря на положительный немедленный симптоматический эффект, указанные средства для симптоматического лечения не охватывают все спектр патогенетических механизмов ОТ, что является основной причиной рецидивов. Исходя из этого, существует необходимость в комплексных лекарственных средствах по основным связям в патогенезе.

Основным симптомом тонзиллита является боль в горле, что представляет собой первостепенный фактор необоснованного назначения терапевтами антибиотиков и собственное желание пациентов использовать антибиотикотерапию. Несмотря на то, что необоснованная этиотропная терапия не влияет на динамику данного симптома, она является одной из основных причин глобальной проблемы антибиотикорезистентности [2].

Согласно данным, полученным в результате исследований, может представлять интерес использование фитопрепаратов. 28% терапевтов используют готовые к применению лекарственные средства растительного происхождения в терапии тонзиллофарингита [7]. Препараты Эхинацеи наиболее хорошо изучены в этом отношении. Тем не менее, рандомизированные исследования не подтвердили эффективность Эхинацеи у пациентов с острым тонзиллитом [1]. Пеларгония очитковая (*Pelargonium sidoides*) продемонстрировала эффективность в лечении симптомов простуды, но по пациентам, страдающим тонзиллитом, данные отсутствуют [8].

Немногочисленность исследований эффективности фитотерапии, соответствующих Надлежащей клинической практике, является очевидной; тем не менее, ситуация изменилась после вынесения соответствующих рекомендаций [9]. Фитониринговый водно-спиртовой экстракт BNO 1030, в состав которого входит семь лекарственных растений: корень алтея (*Radix althaeae*), цветки ромашки (*Flores chamomillae*), трава хвоща (*Herba equiseti*), листья ореха (*Folia juglandis*), трава тысячелистника (*Herba millefolii*), кора дуба (*Cortex quercus*), трава одуванчика (*Herba taraxaci*), известный как Имупрет® (также известный как Тонзилгон® Н (Tonsilgon® N) в некоторых странах), используется в клинической практике. Имупрет, в отличие от народных лекарственных средств, является официальным лекарственным средством и разрешен к продаже в аптеках Германии, Украины и других 16 стран мира. В США препарат пока отсутствует. Компоненты лекарственного средства оказывают противовирусное, антибактериальное и противовоспалительное воздействие [10-16], и показания к применению в целях лечения являются следующими: «лечение заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит) и профилактика осложнений и рецидивов вирусных респираторных инфекций». К настоящему моменту клинические исследования с участием детей включают в себя изучение эффективности и мер профилактики простуды у детей, а также лечения вирусных респираторных инфекций [17-20]. В научной литературе до сих пор отсутствуют отчеты по действительным (с точки зрения соответствия стандартам Надлежащей клинической практики) исследованиям эффективности Имупрет® в терапии острого тонзиллита.

Цель данного исследования заключается в оценке эффективности фитонирингового экстракта BNO 1030 в сравнении со стандартной симптоматической терапией ОТ, которую получают пациенты, в соответствии с рекомендациями национального руководства [21].

2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования

Рандомизированное, открытое, поисковое, сравнительное, многоцентровое, перспективное исследование в параллельных группах было проведено в шести амбулаторно-поликлинических учреждениях Украины с июня 2017 года по март 2018 года. Исследование было проведено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Кроме того, прежде чем включить первого пациента в исследование, исследование было утверждено локальным Комитетом по этике и локальными этическими комиссиями во всех центрах проведения клинического исследования. Родители/законные представители каждого ребенка представили информированное согласие на участие детей в исследовании до включения детей в исследование.

2.2. Субъекты

В целях исследования было отобрано 250 амбулаторных пациентов и распределено случайным образом 238 амбулаторных пациентов. Возраст данных пациентов составил 6-18 лет, и у них был диагностирован острый небактериальный тонзиллит. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от выбранной

терапии: группа лечения – пациенты, получающие BNO 1030 – стандартизированный экстракт из семи лекарственных средств (Имупрет®) в дополнение к стандартной терапии, и контрольная группа, получающая стандартную симптоматическую терапию. В состав группы лечения (количество = 118) вошло 52 (44,1%) мальчика и 66 (55,9%) девочек (средний возраст составил 8,67 ± 3,219), а в состав контрольной группы – 62 (51,7 %) мальчика и 58 (48,3 %) девочек (средний возраст составил 9,66 ± 3,2196).

Диагностические и дифференциально-диагностические критерии острого тонзиллита соответствуют рекомендациям DEGAM, указанным в национальных клинических руководствах [1, 21, 22]. Клинический диагноз ОТ был установлен исходя из присутствия таких симптомов, как боль в горле в состоянии покоя и при глотании, гиперемия, отек миндалин с возможным появлением гнойных пробок, увеличение шейных лимфатических узлов, повышенная температура. Небактериальный тонзиллит был диагностирован при условии, что показатель был от 1 до 3 баллов, при оценке в соответствии со Шкалой МакАйзека для пациентов от 3 до 14 лет, и от 0 до 2 баллов в соответствии со Шкалой Центора для пациентов старше 15 лет.

Критерии включения: субъекты мужского и женского пола в возрасте от 6 до 18 лет с диагнозом «острый небактериальный тонзиллит», проходящие амбулаторное лечение; возможность начать терапию в течение 72 часов с момента начала заболевания; показатель – от 1 до 3 баллов, при оценке в соответствии со Шкалой МакАйзека для пациентов от 3 до 14 лет, и от 0 до 2 баллов в соответствии со Шкалой Центора для пациентов старше 15 лет; готовность и способность пациента и (или) его/ее родителей выполнять требования Протокола исследования и подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациента из исследования: решение пациента и (или) его/ее родителей прекратить участие в исследовании и отзыв письменного информированного согласия; утрата контакта с пациентом, индивидуальная непереносимость исследуемого лекарственного средства и программа лечения референтным препаратом; развитие серьезных и/или неожиданных нежелательных явлений/реакций у пациента в ходе исследования; значительное ухудшение общего состояния, развитие осложнений основного заболевания, которые, по усмотрению врача, требуют отказа пациента от участия в исследовании; нарушение пациентом процедур по Протоколу; назначение системной антибиотикотерапии.

2.2.1. Критерии исключения

Показатель от 3 до 5 баллов в соответствии со Шкалой МакАйзека, 3-4 балла – в соответствии со Шкалой Центора, наличие показаний для немедленного начала системной антибиотикотерапии, предполагаемый инфекционный мононуклеоз (на основании клинического проявления заболевания), использование антибактериальных и противогрибковых препаратов системного действия, глюкокортикоидов системного действия, цитостатических препаратов на протяжении последних 14 дней; непереносимость или индивидуальная гиперчувствительность к любому из компонентов лекарственного средства и программе лечения референтным препаратом.

Пациенты обеих групп сравнивались по признаку пола, возраста и клинических проявлений заболевания ($p < 0,05$).

2.3. Интервенционные воздействия

После проведения случайной выборки пациентам обеих групп была назначена щадящая диета, устранение раздражающих веществ (физических и химических); парацетамол в качестве жаропонижающего средства в зависимости от возраста (при наличии соответствующих показаний – боль, значительно повышенная температура тела), пероральный спрей Бензидина гидрохлорид: 0,255 мкг бензидина гидрохлорида – 1 нажатие. Доза – 4 нажатия 3-4 раза в день в течение 10 дней. Пациентам группы лечения был дополнительно назначен препарат BNO 1030 (Имупрет® – пероральные капли в следующих дозах: при острых проявлениях заболевания (первые 5 дней): дети в возрасте 6-11 лет получали 15 капель 6 раз в день; дети в возрасте 12 лет и старше получали 25 капель 6 раз в день. После ослабления проявлений заболевания (с 5-го по 10-ый день): дети в возрасте 6-11 лет получали 15 капель 3 раза в день; дети в возрасте 12 лет и старше получали 25 капель 6 раз в день.

Препарат BNO 1030 – пероральные капли представляет собой стандартизированный водно-спиртовой экстракт. *Активные вещества*: 100 г капель содержат 29 г водно-спиртового экстракта (экстракционный реагент: этанол 59% (об/об), полученный из следующих растений:

Аллея корень (*Radix althaeae*) – 0,4 г;

Ромашки цветки (*Flores chamomillae*) – 0,3 г;

Хвоща трава (*Herba equiseti*): 0,5 г;
 Ореха листья (*Folia juglandis*): 0,4 г;
 Тысячелистника трава (*Herba millefolii*): 0,4 г;
 Дуба корень (*Cortex quercus*): 0,2 г;
 Одуванчика трава (*Herba taraxaci*): 0,4 г;

Вспомогательные вещества: этанол 19 % (об/об), очищенная вода.
 Наименование и адрес производителя: Бионорика СЕ,
 Кершенштейнерштрассе 11-15, 92318, г. Ноймаркт, Германия.

Лекарственное средство зарегистрировано в Украине и отпускается без рецепта. Таким образом, его состав, производство, упаковка и маркировка соответствуют принципам Надлежащей производственной практики и действительным национальным требованиям Украины. Подробное описание, охватывающее все аспекты, которые связаны с качеством и безопасностью BNO 1030 – капли, является частью соответствующих характеристик лекарственного средства.

В Украине утвержденные показания к применению данного лекарственного средства в целях лечения включают лечение заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит) и профилактику осложнений и рецидивов респираторных вирусных инфекций.

Исследованием занимались врачи-терапевты – ЛОР-специалисты с опытом работы не менее 5 лет.

2.4. Критерии эффективности

На момент начала исследования терапевтом была проведена оценка всех данных по трем последующим визитам в течение 10 дней (Таблица 1).

Оценка симптомов, включенных в шкалу локальных проявлений тонзиллита, проводилась в ходе каждого визита: гиперемия задней стенки глотки, гиперемия, отек и пробки в миндалинах, боль в горле в состоянии покоя и при глотании, раздражение в горле, связанное с кашлем. Оценка всех симптомов проводилась в соответствии с 4-балльной шкалой (0 – отсутствует, 1 – мягкий, 2 – умеренный, 3 – острый/ резко выраженный). Кроме того, оценка общего состояния пациента проводилась терапевтом в ходе каждого визита в соответствии с 10-балльной визуальной аналоговой шкалой. В своих дневниках пациенты ежедневно оценивали свои жалобы, такие как боль в горле в состоянии покоя и при глотании, раздражение в горле, кашель и общее состояние в соответствии с 10-балльной визуальной аналоговой шкалой. В ходе 2-го визита (В₂) терапевт оценил состояние пациента и принял решение о назначении антибиотикотерапии.

Критерии первичной эффективности были следующими: снижение остроты симптомов заболевания, оцениваемых с использованием балльной шкалы в ходе каждого визита в сравнении с 1-м визитом; динамика оценки терапевтом и субъективная оценка пациентом общего состояния; субъективная оценка пациентом симптомов тонзиллита. Вторичные критерии были следующими: снижение общего показателя (итоговая сумма баллов по каждому показателю) по балльной шкале локальных проявлений тонзиллита при каждом визите в сравнении с 1-ым визитом; динамика использования жаропонижающих средств, а также оценка «терапевтического эффекта» от использования препарата BNO 1030.

2.5. Объем выборки

Клиническое исследование было разработано для получения достоверного описания эффективности

in vivo активного (дополнительного) использования препарата BNO 1030 в сравнении с терапией с использованием только референтных препаратов. В зависимости от собранных данных было проведено несколько описательных и статистических оценок; таким образом, биометрические измерения объема выборки не требуются. Тем не менее, с целью обеспечить достаточный объем выборки для осуществления анализа полученных данных, был определен объем выборки N = 250. Пациенты были распределены случайным образом в соотношении 1:1.

2.6. Рандомизация

Клиническая часть рандомизированного исследования была открытой, без использования слепого метода. Субъекты были случайным образом распределены в одну из возможных групп лечения в соответствии с основным списком рандомизации. Рандомизация осуществлялась с использованием программного обеспечения [StatSoft – генератор случайных чисел]. Рандомизация осуществлялась по каждому пациенту, подписавшему информированное согласие.

2.7. Статистические методы

В рамках осуществления анализа однородности групп были использованы методы описательной статистики для описания исходного заболевания в группе лечения и контрольной группе (для количественных параметров – n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения; для качественных параметров – частота и доля в %). Верификация нормальности распределения данных по группам проводилась по количественным параметрам с использованием критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test). В случае если данные по группам показали нормальное распределение в соответствии с определенными параметрами, группы сравнивались по этим параметрам с помощью критерия Стьюдента (Student's test) для осуществления независимых выборок. В противном случае (если распределение данных отличалось от нормального), сравнение групп проводилось по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Что касается качественных параметров, группы сравнивались с использованием критерия согласия Пирсона (Pearson's chi-squared test) или точного критерия Фишера (Fisher's exact test).

Для анализа эффективности для каждой группы были вычислены параметры описательной статистики (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения; для качественных параметров – частота и доля в %) по всем визитам в соответствии с программой обследования пациентов.

Анализ динамики указанных параметров по каждой группе был выполнен с помощью двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA) по следующей схеме: постоянный фактор «визит» (уровни: визит 1... визит n); случайный фактор «Субъект».

Результаты последующих визитов сравнивались с данными по 1-ому визиту с помощью контрастного анализа с использованием простых контрастов.

Сравнение двух групп по динамике тестируемых параметров осуществлялось по различиям $dTi = (\text{День визита } n - \text{День визита } 1)$ оцениваемых параметров с использованием критерия Манна-Уитни.

Уровень значимости по критерию Шапиро-Уилка был принят равным 0,05. Анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS 22.0.

Таблица 1
 График обследования.

В1		В2		В3				В4	
День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 9	День 10
Группа наблюдения 1 Имупрет (доза в острой фазе) Лечение референтным препаратом					Имупрет (доза в подострой фазе)				
Группа наблюдения 2 Лечение референтным препаратом									

В1: 1-й день, скрининг, рандомизация, назначение лечения.
 В2: после 36-48 часов, оценка состояния, возможное назначение антибиотиков.
 В3: день 5 ± 1, оценка эффективности лечения.
 В4: день 10 ± 1, оценка эффективности лечения.

Включение в исследование

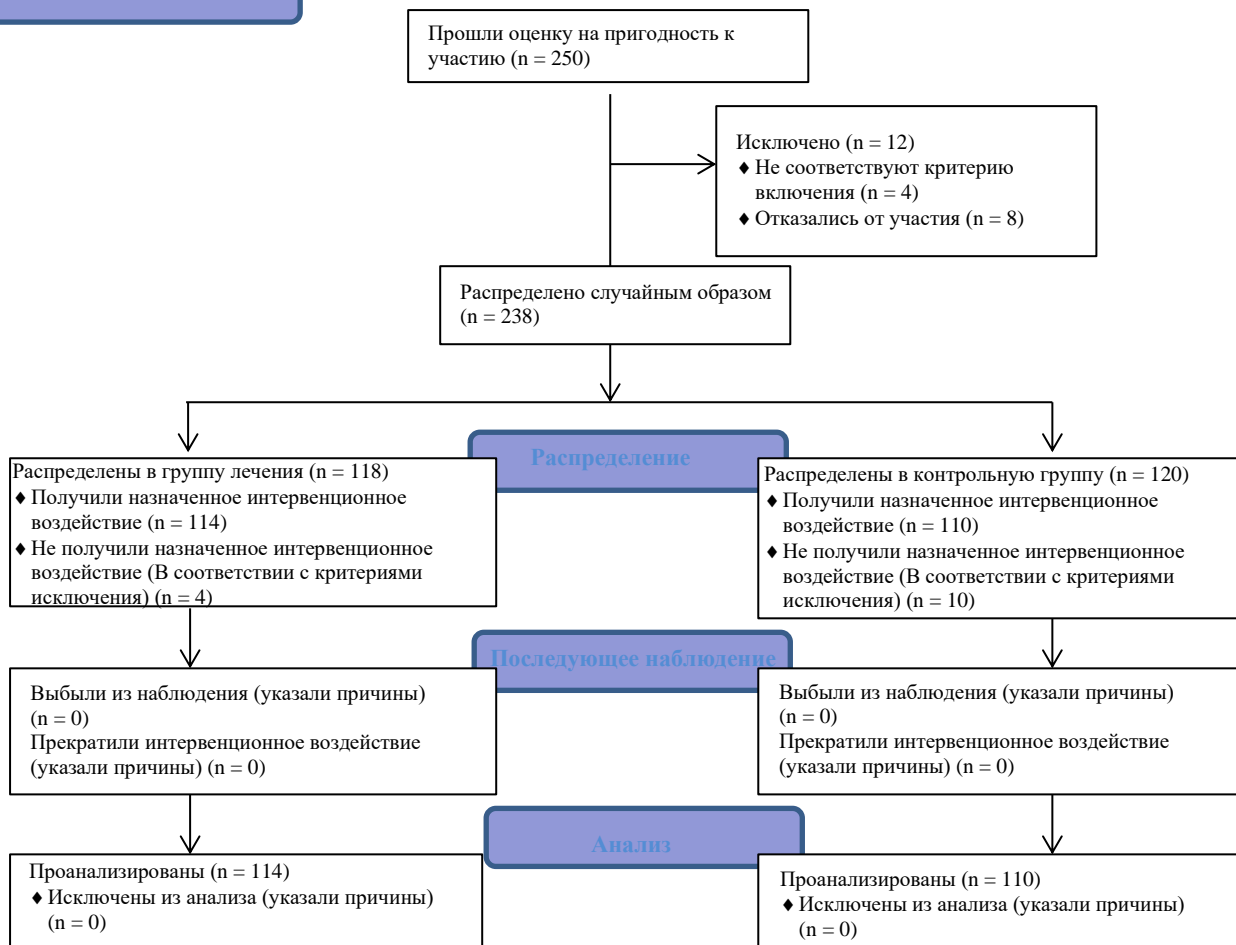


Рис. 1. Пациенты включены в скрининг, рандомизацию и исключены из исследования.

3. Результаты

3.1. Исследуемая выборка.

Для участия в исследовании было выбрано двести пятьдесят пациентов в возрасте 6-18 лет. (Рис. 1)

Двенадцать (4,8%) из 250 пациентов были исключены из исследования. Причины заключались в несоблюдении критериев включения в исследование: несоответствие возрастного критерия (n=4) и нежелание пациента и (или) его/ее родителей следовать требованиям протокола (n=8). Остальные 238 пациентов были распределены случайным образом в контрольную группу (n=120) или в группу лечения (n=118). На 2-ой день 14 пациентов (11,7%) были исключены из исследования. Причиной стало наличие критериев прекращения участия в исследовании (назначение системной антибиотикотерапии): (n=10) из контрольной группы и (n=4) из группы лечения. Так, с июня 2017 по март 2018 полностью завершили исследование и были подвергнуты анализу 224 (94,1%) из 238 пациентов, распределенных случайным образом (n=114 в группе лечения и n=110 в контрольной группе).

В Таблице 2 показано распределение пациентов обеих групп по полу: в группе лечения 52 (45,6%) из 114 пациентов являлись мальчиками, и 62 (54,4%) были девочками; в контрольной группе 54 (49,1%) из 110 пациентов являлись мальчиками, и 56 (50,9%) были девочками.

В целом, среди пациентов, участвующих в исследовании, было больше девочек, чем мальчиков. В Таблице 3 показано распределение пациентов обеих групп по возрасту: средний возраст

Таблица 2

Распределение пациентов по полу.

Параметр	Группа	Статистические параметры		
		n	Мальчики	Девочки
Пол	Лечения	114	52 (45,6%)	62 (54,4%)
	Контрольная	110	54 (49,1%)	56 (50,9%)
Всего		224	106 (47,3%)	118 (52,6%)

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту.

Параметр	Группа	Статистические параметры			
		n	M ± SD	p-значение	Однородность групп*
Возраст	Лечения	114	8,67 ± 3,219	0,071	Однородная
	Контрольная	110	9,66 ± 3,296		

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

пациентов составил 9,16 лет: 8,67 ± 3,219 в группе лечения и 9,66 ± 3,296 в контрольной группе.

В целом, не было никаких существенных различий между основными (день 1) демографическими показателями пациентов в группе лечения и контрольной группе (p > 0,05).

В Таблице 4 приведены сравнительные характеристики группы лечения и контрольной группы по 4-балльной системе оценки степени тяжести симптомов, включенных в шкалу местных проявлений тонзиллита.

У пациентов группы лечения и контрольной группы не наблюдалось никаких существенных различий в основных (день 1) местных проявлениях тонзиллита: гиперемия задней стенки глотки, гиперемия, отек и пробки в миндалинах, боль в горле в состоянии покоя и при глотании, раздражение в горле, связанное с кашлем (p > 0,05).

В Таблице 5 приведены сравнительные характеристики группы лечения и контрольной группы по 10-балльной шкале оценки общего состояния терапевтом и субъективной оценке пациента, а также субъективной оценки пациентом тяжести симптомов тонзиллита.

У пациентов группы лечения и контрольной группы не наблюдалось никаких существенных различий в основной (день 1) оценке общего состояния терапевтом и субъективной оценке пациента, как и в субъективной оценке пациентом степени тяжести симптомов тонзиллита: боль в горле в состоянии покоя и при глотании, раздражение в горле, связанное с кашлем (p > 0,05).

Таблица 4

Анализ групп в соответствии со степенью тяжести местного симптома в начальный момент исследования.

Параметр (0-4 балла)	Группа	Статистические параметры			
		n	M ± SD	p-значение	Однородность групп*
Гиперемия задней стенки глотки	Лечения	114	2.88 ± 0.926	p=0,719	Однородная
	Контрольная	110	2.85 ± 0.877		
Гиперемия миндалин	Лечения	114	2.81 ± 1.033	p=0,497	Однородная
	Контрольная	110	2.74 ± 0.957		
Отек, пробки	Лечения	114	2.51 ± 1.044	p=0,537	Однородная
	Контрольная	110	2.59 ± 0.948		
Боль (при глотании)	Лечения	114	2.25 ± 0.776	p=0,352	Однородная
	Контрольная	110	2.18 ± 0.618		
Боль (в состоянии покоя)	Лечения	114	1.97 ± 0.733	p=0,083	Однородная
	Контрольная	110	1.93 ± 0.570		
Раздражение в горле	Лечения	114	1.60 ± 0.741	p=0,169	Однородная
	Контрольная	110	1.70 ± 0.616		

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

3.2. Конечный результат и оценка

Боль в горле является наиболее важным основным клиническим проявлением для пациента с острым тонзиллитом. В Таблице 6 показана оценка динамики симптома «боль в горле в состоянии покоя и при глотании» у пациентов обеих групп.

Во время терапии регрессия симптома «боль в горле при глотании» наблюдалась у пациентов обеих групп: от 2,25 ± 0,776 балла до 1,01 ± 0,910 (-55%) на 5-й день и до 0,30 ± 0,544 (-88%) на 10-й день у пациентов группы лечения и от 2,18 ± 0,618 балла до 1,31 ± 0,994 (-40%) на 5-й день и до 0,54 ± 0,709 (-75%) на 10-й день у пациентов контрольной группы. Следовательно, дополнительное употребление Имупрета в стандартной терапии способствует регрессии симптома «боль в горле при глотании» до 55% в сравнении с 40% при стандартной 5-дневной терапии. Сравнение параметров регрессии симптома «боль в горле при глотании» между группами показывает достоверные различия на 5-й и 10-й дни лечения (p < 0,05).

При сравнении динамики симптома «боль в горле в состоянии покоя» регрессия данного симптома наблюдалась у пациентов обеих групп: от 1,97 ± 0,733 балла до 0,91 ± 0,877 (-53,8%) на 5-й день и до 0,19 ± 0,391 балла (-90%) на 10-й день в группе лечения. В контрольной группе она изменилась от 1,93 ± 0,570 балла до 1,07 ± 0,877 (-44%) на 5-й день и до 0,38 ± 0,597 (-80,3%) на 10-й день. Сравнение параметров регрессии симптома «боль в горле в состоянии покоя» между группами показывает достоверные различия на 5-й и 10-й дни лечения (p < 0,05).

Пациенты оценивают свои жалобы в соответствии с десятибалльной визуальной аналоговой шкалой ежедневно. В Таблице 7 показана оценка динамики симптома «боль в горле в состоянии покоя и при глотании» у пациентов обеих групп.

В соответствии с субъективной оценкой регрессия симптома «боль в горле при глотании» наблюдается у пациентов обеих групп:

от 5,90 ± 2,236 до 4,93 ± 2,371 баллов (-16,4%) на 2-й день и до 1,33 ± 1,751 баллов (-77,5%) на 10-й день у пациентов группы лечения. У пациентов контрольной группы, она изменяется от 5,51 ± 2,021 баллов до 4,90 ± 2,368 (-11,1%) на 2-й день и до 2,40 ± 1,765 (-56,4%) на 10-й день.

Аналогичная динамика субъективной оценки наблюдалась по симптому «боль в горле в состоянии покоя». У пациентов группы лечения симптом регрессирует от 4,89 ± 2,19 балла до 3,97 ± 2,350 (-18,8%) балла на 2-й день и до 0,88 ± 1,557 (-82,0%) на 10-й день. У пациентов контрольной группы он регрессировал от 4,50 ± 1,922 балла до 3,98 ± 2,055 (-11,6%) на 2-й день и до 1,93 ± 1,834 (-57,1%) на 10-й день. Сравнение параметров регрессии симптома «боль в горле при глотании» в соответствии с субъективной оценкой пациента показывает существенные различия между группами с 2-го до 10-го дня лечения (p < 0,05).

Хорошо известно, что наличие такого симптома как раздражение в горле, связанное с кашлем, является одним из дифференциальных признаков вирусного (небактериального) тонзиллита. Пациенты обеих групп проводили субъективную оценку степени тяжести такого симптома во время терапии (Таблица 7). Регрессия данного симптома наблюдалась у пациентов группы лечения от 3,89 ± 2,175 до 3,32 ± 1,966 балла (-14,7%) на 2-й день, до 1,74 ± 1,800 (-55,3%) на 5-й день и до 0,80 ± 1,600 балла (-79,4%) на 10-й день. У пациентов контрольной группы, он регрессирует от 4,02 ± 1,756 до 3,61 ± 1,767 балла (-10,2%) на 2-й день, до 2,40 ± 1,872 (-40,3%) на 5-й день и до 1,67 ± 1,710 балла (-58,5%) на 10-й день. Сравнение динамики регрессии симптома «раздражение горла, связанное с кашлем» у пациентов обеих групп показывает существенное различие на 5-й день лечения (p < 0,05). Начиная с 6-го дня никаких существенных различий в скорости регрессии данного симптома не наблюдалось (p > 0,05). Так, в группе лечения наблюдается более быстрая регрессия раздражения

Таблица 5

Анализ групп в соответствии со значениями оценок.

Параметр (0-10 баллов)	Группа	Статистические параметры			
		n	M ± SD	p-значение	Однородность групп*
Оценка общего состояния терапевтом	Лечения	114	6.36 ± 1.902	p=0,053	Однородная
	Контрольная	110	5.68 ± 1.961		
Субъективная оценка пациента, ВАШ	Лечения	114	6.30 ± 1.882	p=0,069	Однородная
	Контрольная	110	5.94 ± 1.616		
Боль при глотании (субъективная оценка, ВАШ)	Лечения	114	5.90 ± 2.236	p=0,089	Однородная
	Контрольная	110	5.51 ± 2.021		
Боль в состоянии покоя (субъективная оценка, ВАШ)	Лечения	114	4.89 ± 2.179	p=0,120	Однородная
	Контрольная	110	4.50 ± 1.922		
Раздражение горла (субъективная оценка, ВАШ)	Лечения	114	3.89 ± 1.175	p=0,498	Однородная
	Контрольная	110	4.02 ± 1.756		

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

Таблица 6

Динамика симптома «боль в горле» в зависимости от группы.

Параметр	Визит	Статистические параметры				Сравнение групп			
		Группа лечения (n=114)		Контрольная группа (n=110)		dT	p-значение	Существенные различия*	
		M ± SD	Регрессия (%)	M ± SD	Регрессия (%)				
Боль (при глотании)	День 1	2.25 ± 0.776	-	2.18 ± 0.618	-	-	-	-	
	День 5	1.01 ± 0.910	-55	1.31 ± 0.994	-40	dT ₅	p=0,001	Существенные	
	День 10	0.30 ± 0.544	-88	0.54 ± 0.709	-75	dT ₁₀	p=0,003	Существенные	
Боль (в состоянии покоя)	День 1	1.97 ± 0.733	-	1.93 ± 0.570	-	-	-	-	
	День 5	0.91 ± 0.877	-53,8	1.07 ± 0.877	-44	dT ₅	p=0,002	Существенные	
	День 10	0.19 ± 0.391	-90	0.38 ± 0.597	-80,3	dT ₁₀	p=0,000	Существенные	

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

горла, связанного с кашлем.

Острый тонзиллит – это заболевание, которое всегда связано с ухудшением общего состояния. Мы провели оценку динамики данного параметра по результатам оценки терапевта и субъективной оценки пациента по 10-балльной шкале (Таблица 8).

Как видно из таблицы, оценка общего состояния терапевтом показала улучшение данного параметра от 6,36 ± 1,902 балла до 3,09 ± 2,446 (-51,4%) на 5-й день и до 1,04 ± 1,553 балла (- 83,6%) на 10-й день. В контрольной группе улучшение общего состояния наблюдалось от 5,68 ± 1,961 балла до 3,29 ± 2,526 (-42,1%) баллов на 5-й день и до 1,52 ± 1,724 балла (-73,2%) на 10-й день лечения. Сравнение динамики параметров улучшения общего состояния пациентов согласно оценке терапевта показало существенное различие между группами на 5-й и 10-й день лечения (p < 0,05).

Аналогичные параметры были замечены при субъективной оценке пациентом своего состояния: от 6,30 ± 1,882 балла в 1-й день до 1,66 ± 1,860 (-73,7%) в 10-й день в группе лечения и от 5,94 ± 1,616 в 1-й день до 2,72 ± 1,565 (-54,2%) в день 10 в контрольной группе. Сравнение параметров самооценки показывает существенное различие (p < 0,05) в параметрах обеих групп, начиная со 2-го дня и до 10-го дня лечения.

Мы провели сравнение между группами по количеству пациентов, у которых достигнут лечебный эффект, и пациентов, лечебный эффект у которых не был достигнут (снижение общего балла по шкале основных проявлений тонзиллита до 4 и ниже) (Таблица 9).

На 10-й день 93 из 114 пациентов группы лечения отреагировали на лечение, 21 не отреагировали (81,6% против 18,4%); среди 110 пациентов контрольной группы у 72 пациентов был достигнут лечебный эффект, 38 не достигли лечебного эффекта (65,4% против 34,6%).

Таблица 7

Динамика симптомов тонзиллита в соответствии с субъективной оценкой пациентов.

Параметр	Визит	Статистические параметры				Сравнение групп			
		Группа лечения (n=114)		Контрольная группа (n=110)		dT	p-значение	Существенные различия*	
		M ± SD	Регрессия (%)	M ± SD	Регрессия (%)				
Боль (Субъективная оценка, 0-10 баллов, ВАШ)	при глотании	День 1	5.90 ± 2.236	-	5.51 ± 2.021	-	-	-	Существенные
		День 2	4.93 ± 2.371	-16,4	4.90 ± 2.368	-11,1	dT ₂	p < 0.001	Существенные
		День 3	4.05 ± 2.449	-31,4	4.29 ± 2.574	-22,1	dT ₃	p < 0.001	Существенные
		День 4	3.12 ± 2.509	-47,1	3.59 ± 2.571	-34,8	dT ₄	p < 0.001	Существенные
		День 5	2.56 ± 2.386	-56,6	3.33 ± 2.548	-39,6	dT ₅	p < 0.001	Существенные
		День 6	2.21 ± 2.246	-62,5	3.08 ± 2.321	-44,1	dT ₆	p < 0.001	Существенные
		День 7	2.54 ± 2.119	-56,9	3.03 ± 2.139	-45,0	dT ₇	p < 0.001	Существенные
		День 8	2.02 ± 1.775	-65,8	2.62 ± 1.930	-52,5	dT ₈	p < 0.001	Существенные
		День 9	1.69 ± 1.754	-71,4	2.56 ± 1.826	-53,5	dT ₉	p < 0.001	Существенные
		День 10	1.33 ± 1.751	-77,5	2.40 ± 1.765	-56,4	dT ₁₀	p < 0.001	Существенные
Боль (Субъективная оценка, 0-10 баллов, ВАШ)	в состоянии покоя	День 1	4.89 ± 2.179	-	4.50 ± 1.922	-	-	-	Существенные
		День 2	3.97 ± 2.350	-18,8	3.98 ± 2.055	-11,6	dT ₂	p < 0.001	Существенные
		День 3	3.14 ± 2.384	-35,8	3.45 ± 2.280	-23,3	dT ₃	p < 0.001	Существенные
		День 4	2.46 ± 2.276	-49,7	2.83 ± 2.210	-37,1	dT ₄	p < 0.001	Существенные
		День 5	2.06 ± 2.161	-57,9	2.54 ± 2.223	-43,6	dT ₅	p < 0.001	Существенные
		День 6	1.82 ± 2.118	-62,8	2.34 ± 2.139	-48,0	dT ₆	p < 0.001	Существенные
		День 7	1.96 ± 1.943	-59,9	2.29 ± 1.973	-49,1	dT ₇	p < 0.001	Существенные
		День 8	1.70 ± 1.720	-65,2	2.12 ± 1.864	-52,9	dT ₈	p < 0.001	Существенные
		День 9	1.26 ± 1.573	-74,2	1.99 ± 1.816	-55,8	dT ₉	p < 0.001	Существенные
		День 10	0.88 ± 1.573	-82,0	1.93 ± 1.834	-57,1	dT ₁₀	p < 0.001	Существенные
Раздражение в горле (Субъективная оценка, 0-10 баллов, ВАШ)	в горле	День 1	3.89 ± 2.175	-	4.02 ± 1.756	-	-	-	Существенные
		День 2	3.32 ± 1.966	-14,7	3.61 ± 1.767	-10,2	dT ₂	p < 0.001	Существенные
		День 3	2.65 ± 1.942	-31,9	3.18 ± 1.784	-20,9	dT ₃	p < 0.001	Существенные
		День 4	2.13 ± 1.887	-45,2	2.65 ± 1.843	-34,1	dT ₄	p < 0.001	Существенные
		День 5	1.74 ± 1.800	-55,3	2.40 ± 1.872	-40,3	dT ₅	p < 0.001	Существенные
		День 6	1.54 ± 1.816	-60,4	2.16 ± 1.837	-46,3	dT ₆	p < 0.001	Несущественные
		День 7	1.55 ± 1.667	-60,2	2.14 ± 1.723	-46,8	dT ₇	p < 0.001	Несущественные
		День 8	1.28 ± 1.595	-67,1	1.89 ± 1.686	-53,0	dT ₈	p < 0.001	Несущественные
		День 9	1.00 ± 1.570	-74,3	1.71 ± 1.637	-57,5	dT ₉	p < 0.001	Несущественные
		День 10	0.80 ± 1.600	-79,4	1.67 ± 1.710	-58,5	dT ₁₀	p < 0.001	Несущественные

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

Таблица 8

Динамика общего состояния в зависимости от группы.

Параметр (0-10 баллов, ВАШ)	Визит	Статистические параметры						Сравнение групп	
		Группа лечения (n=114)		Контрольная группа (n=110)		dT	p-значение		Существенные различия*
		M ± SD	Регрессия (%)	M ± SD	Регрессия (%)				
Оценка общего состояния пациентов терапевтом	День 1	6.36 ± 1.902		5.68 ± 1.961		-	-	-	
	День 5	3.09 ± 2.463	-51,4	3.29 ± 2.526	-42,1	dT ₅	p < 0.001	Существенные	
	День 10	1.04 ± 1.553	-83,6	1.52 ± 1.724	-73,2	dT ₁₀	p < 0.001	Существенные	
Субъективная оценка общего состояния пациентов	День 1	6.30 ± 1.882	-	5.94 ± 1.616	-	-	-	Существенные	
	День 2	5.24 ± 2.123	-16,8	5.29 ± 1.868	-10,9	dT ₂	p < 0.001	Существенные	
	День 3	4.40 ± 2.222	-30,2	4.76 ± 2.199	-19,9	dT ₃	p < 0.001	Существенные	
	День 4	3.60 ± 2.386	-42,9	3.97 ± 2.324	-33,2	dT ₄	p < 0.001	Существенные	
	День 5	3.02 ± 2.494	-52,1	3.65 ± 2.367	-38,6	dT ₅	p < 0.001	Существенные	
	День 6	2.55 ± 2.421	-59,5	3.40 ± 2.222	-42,8	dT ₆	p < 0.001	Существенные	
	День 7	2.64 ± 2.091	-54,9	3.39 ± 1.943	-42,9	dT ₇	p < 0.001	Существенные	
	День 8	2.59 ± 2.101	-58,9	3.13 ± 1.760	-47,3	dT ₈	p < 0.001	Существенные	
	День 9	1.98 ± 1.862	-68,6	2.88 ± 1.671	-51,5	dT ₉	p < 0.001	Существенные	
	День 10	1.66 ± 1.860	-73,7	2.72 ± 1.565	-54,2	dT ₁₀	p < 0.001	Существенные	

* Вывод сделан на уровне значимости 0,05.

На 10-й день параметры пациентов, у которых достигнут лечебный эффект, между группами значительно отличались (p < 0,05).

Улучшение местных симптомов и общего состояния привело к снижению частоты использования жаропонижающих средств. Мы провели оценку динамики применения НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) (Таблица 10). День последней дозировки данного лекарственного средства был принят во внимание.

Существенное различие наблюдается в частоте необходимости употребления жаропонижающих средств между пациентами группы лечения и контрольной группы начиная с 4-го дня лечения (p < 0,05).

Мы провели оценку в дни «терапевтического эффекта» от применения BNO 1030 у пациентов с острым тонзиллитом. Она основывалась на сравнении параметров динамики общего состояния (выраженного в баллах) (Рис. 2).

Как видно из Рис. 2 по завершении исследования (день 10) пациенты контрольной группы оценивали свое общее состояние равным 2,72 балла по 10-балльной шкале. Аналогичная субъективная оценка была отмечена у пациентов группы лечения к концу пятого дня терапии. Так, «терапевтический эффект» при лечении пациентов группы лечения составляет 4,2 дня по сравнению с результатами лечения пациентов контрольной группы.

3.3. Безопасность и переносимость

Результаты оценки переносимости показали, что терапия переносилась хорошо или очень хорошо во всех случаях. Никаких нежелательных явлений не было зафиксировано у какого-либо из пациентов в процессе лечения.

4. Обсуждение результатов

Пациенты с воспалительными заболеваниями миндалин часто используют фитотерапевтические лекарственные средства. Тем не менее, последние рекомендации, основанные на доказанной эффективности лечения острого тонзиллита, опубликованные в печати, включают только симптоматическое средство для облегчения симптомов [1,5,6]. Нестероидные противовоспалительные средства системного (ацетаминофен или ибупрофен) и местного (бензидамин) действий успешно используются для данной цели. В связи с этим существует давно ощущаемая потребность в проведении достоверных (с точки зрения соответствия стандартам Надлежащей клинической практики (GCP)) исследований эффективности фитотерапевтических лекарственных средств, в частности BNO 1030, при лечении острого тонзиллита.

Это исследование продемонстрировало, что применение фитотерапевтического лекарственного средства, содержащего водно-спиртовой экстракт BNO 1030 в качестве дополнения к стандартному симптоматическому лечению доказало терапевтический эффект. Пациенты в группе BNO 1030 продемонстрировали существенное снижение степени тяжести симптомов до 1 балла и ниже, что было оценено терапевтом по 4-балльной шкале на 5-й и 10-й дни лечения. Достоверные различия в динамике субъективной оценки пациентами симптомов тонзиллита были отмечены со 2-го по 10-й дни лечения.

Наши результаты отражают сведения, представленные в литературе [18,20]. Результаты данных исследований показали, что BNO 1030 (Тонзилгон® Н, Имупрет®) эффективен при лечении острой респираторной вирусной инфекции и рецидивирующего тонзиллита у пациентов детского возраста. Наши результаты также подтверждаются данными, полученными при проведении немецкого исследования по данным наблюдений, которые продемонстрировали эффективность и безопасность лекарственного средства более чем у 1100 детей с рецидивирующими острыми инфекциями верхних дыхательных путей [19].

Таблица 9

Анализ процентной доли (%) пациентов, у которых достигнут лечебный эффект.

Параметр	Группа	Категория	Визит					
			День 1		День 5		День 10	
			n	%	n	%	n	%
Средний показатель (4 и ниже – пациент с лечебным эффектом/ больше 4 баллов – пациент без лечебного эффекта)	Группа лечения (n=114)	пациент с лечебным эффектом	0	0,0	40	35,1	93	81,6
		пациент без лечебного эффекта	114	100,0	74	64,9	21	18,4
% пациентов с лечебным эффектом	Контрольная группа (n=110)	пациент с лечебным эффектом	0	0,0	28	25,6	72	65,4
		пациент без лечебного эффекта	110	100,0	82	74,5	38	34,6
			χ ² =1,849		χ ² =4,422			
			p=0,245		p=0,174		p=0,036	

* Существенные различия.

Таблица 10

Динамика применения жаропонижающих средств в зависимости от группы.

Группа	День									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Группа лечения (n=114)	87	79	56	18	11	1	2	0	0	0
Контрольная группа (n=110)	88	78	60	38	31	12	3	1	0	0
p-значимость	0,945	0,867	0,793	0,005	0,002	0,0048	0,665	1,000	1,000	1,000
Вывод*	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-

* (-) Нет никаких существенных различий между группами с точки зрения применения НПВС. (+) Есть существенные различия между группами с точки зрения применения НПВС.

Острый тонзиллит – это заболевание, всегда связанное с ярко выраженным общим расстройством. Это связано с тем, что небные миндалины являются одними из основных составляющих иммунной системы, а их воспаление связано с ярко выраженным системным действием. Исследование достоверно показало высокую динамику улучшения общего состояния пациентов в группе лечения согласно оценке терапевта и субъективной оценке пациента. Данный клинический эффект подтверждает ранее опубликованные сведения об иммунологической эффективности BNO 1030 в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [26–28].

Важным и интересным заключением проведенного исследования является то, что вследствие выраженной регрессии таких симптомов как боль и раздражение в горле, а также улучшения общего состояния пациенты в группе BNO 1030 использовали меньше жаропонижающих средств в целом (ацетаминофен). Многие исследователи придерживаются мнения, что боль в горле у пациентов с острым тонзиллитом является первостепенным фактором как необоснованного назначения терапевтами антибиотиков, так и готовность самих пациентов применять антибактериальную терапию, что является одной из основных причин глобальной проблемы устойчивости к антибиотикам [2,23,24]. Одной из стратегий снижения применения антибиотиков взрослыми и детьми с неосложненными острыми респираторными инфекциями является назначение антибиотиков замедленного действия [25]. Более быстрая регрессия болевого синдрома у пациентов, получающих Имупрет, показанная в нашем исследовании, является важной причиной снижения приверженности пациентов и терапевтов к применению антибиотиков. В нашем исследовании назначение антибиотиков являлось критерием выхода из исследования. По этой причине 14 пациентов были исключены из исследования при втором визите; 10 из контрольной группы и 4 из группы лечения. Данные сведения не являются существенными, тем не менее, они демонстрируют тенденцию к уменьшению назначения антибиотиков в группе, применяющей BNO 1030.

Эффективность BNO 1030, показанная в настоящем исследовании, в целом подтверждает результаты предыдущих исследований пациентов с острыми вирусными инфекциями [18–20]. Тем не менее, его преимуществом является диагностика острого тонзиллита (J03), установленная в соответствии с принятыми критериями.

Группа пациентов, распределенных случайным образом, однородных в области диагностических и клинических проявлений, позволила сделать обоснованные выводы по оценке общего результата лечения. Количество пациентов, у которых достигнут лечебный эффект, было значительно выше в группе лечения, чем в контрольной группе. «Терапевтический эффект» при лечении пациентов группы лечения составляет 4,2 дня, что отражает существенное превосходство по количеству пациентов, у которых достигнут лечебный эффект. Это позволяет сократить количество дней отсутствия детей в школьных или дошкольных учреждениях.

Замысел предусматривал сравнительное исследование, которое не позволяло проводить контроль с помощью плацебо. Тем не менее, было проведено сравнение с терапией, проводимой в соответствии с клиническими рекомендациями, которые предусматривают обязательное назначение симптоматического лечения только с использованием НПВС системного и местного действия [1,21]. В связи с этим, все различия в результатах лечения могут быть отнесены к клиническим эффектам BNO 1030.

5. Заключение

Было показано, что дополнительное использование фитонирингового лекарственного средства BNO 1030 (Имупрет®) для лечения острого тонзиллита способствует значительное уменьшение клинических симптомов тонзиллита, улучшение оценки общего состояния пациентов и их качества жизни, снижение частоты использования жаропонижающих средств и общей продолжительности лечения без нежелательных явлений. Включение этого лекарственного средства в схему лечения может быть рекомендовано пациентам с острым небактериальным тонзиллитом.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении антирецидивной эффективности лекарственного средства у пациентов с рецидивирующим тонзиллитом.

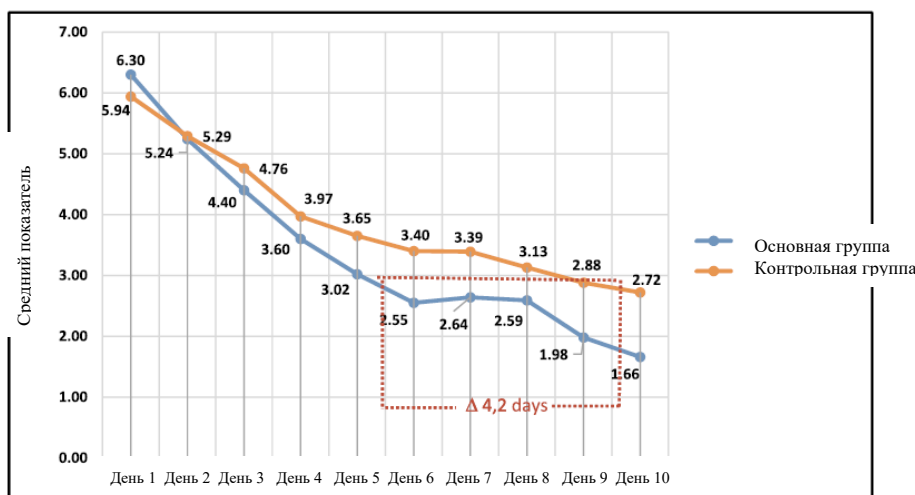


Рис. 2. Оценка «терапевтического эффекта» после применения BNO 1030.

Регистрация

Настоящее испытание было зарегистрировано в Немецком Реестре клинических испытаний ретроспективно 27 июня 2018 года.

Аббревиатура названия испытания: АТi-1.
DRKS-ID: DRKS00015020.

Заявление о финансировании

Данная работа была частично финансово поддержана компанией Бионорика SE, Германия. Покрытие расходов на медицинскую литературу, обработку статистических данных и перевод статьи на английский язык.

Использованная литература

- [1] S2k-Leitlinie 017/024: Therapieentzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandel-Tonsillitis [Therapy of inflammatory diseases of the palatal tonsils – Tonsillitis], Stand 08/2015. (Терапия воспалительных заболеваний небных миндалин – Тонзиллит)
- [2] Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 1865-10112014;13. (Стелтер К. Тонзиллит и боль в горле у детей)
- [3] Bathala S, Eccles R. A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis. *J Laryngol Otol* 2013;127(3):227–32. <https://doi.org/10.1017/S0022215112003003>. (Батала С., Экклз Р. Обзор механизма боли в горле при тонзиллите. Журнал «Ларингология и отология»)
- [4] Polmear A. Evidence-based Diagnosis in Primary Care. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2008. (Полмеар А. Научно-обоснованная диагностика при первой помощи)
- [5] Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302. [PMC free article] [PubMed]. (Хей А.Д., Костелу С., Редмонд Н.М., Монтгомери А.А., Флетчер М., Холлингурст С. и др. Парацетамол и ибупрофен для лечения лихорадки у детей (PITCH): рандомизированное контролируемое испытание)
- [6] Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009 May;13(27). Vol. 13: No. 27. (Хей А.Д., Костелу С., Редмонд Н.М., Монтгомери А.А., Флетчер М., Холлингурст С. и др. Парацетамол и ибупрофен для лечения лихорадки у детей (PITCH): рандомизированное контролируемое испытание)
- [7] Salatino S, Gray A. Integrative management of pediatric tonsillopharyngitis: an international survey. *Complement Ther Clin Pract* February 2016;22:29–32. (Салатино С., Грей А. Интегративное лечение педиатрического тонзиллофарингита: международный опрос. Дополнительные методы лечения в клинической практике. Февраль 2016;22:29–32.)
- [8] Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidosides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *EXPLORE. J Sci Heal* November 2007;3(6):573–84. (Лизогуб В.Г., Райли Д.С., Хегер М. Эффективность средства пелагония очитковая у пациентов с простудой: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание)
- [9] Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2006;59(11):1134–4917027423. (Ганьер Дж. Дж., Бун Х., Рошон П., Мохер Д., Барнс Дж., Бомбардье С. Рекомендации по составлению отчетов о рандомизируемых контролируемых испытаниях растительных воздействий: объяснение и уточнение)
- [10] Kommission E. Monographie Matricariaeflos (Kamillenblüten), inkl. Berichtigung. *Bundesanzeiger Nr. 228 vom 05.12.1984, Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.03.1990, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1984. 1990.* (Комиссия Е. Монография Matricariaeflos (цветы ромашки), с изменениями. Федеральный вестник № 228 от 05.12.1984 года, Федеральный вестник № 50 от 13.03.1990 года. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения; 1984. 1990 г.)
- [11] Kommission E. Monographie Equisetitherba (Schachtelhalmkraut). *Bundesanzeiger Nr. 173 vom 18.09.1986, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1986.* (Комиссия Е. Монография Equisetitherba (трава хвоща). Федеральный вестник № 173 от 18.09.1986 г. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1986)
- [12] Kommission E. Monographie Althaeae radix (Eibischwurzel). *Bundesanzeiger Nr. 43 vom 02.03.1989, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1989.* (Комиссия Е. Монография Althaeae radix (корень алтея). Федеральный вестник № 43 от 02.03.1989. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1989)
- [13] Kommission E. Monographie Achilleamille folium (Schafgarbe). *Bundesanzeiger Nr. 22 a vom 01.02.1990, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1990.* (Комиссия Э. Монография Achilleamille folium (тысячелистник). Федеральный вестник № 22 от 01.02.1990. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1990)
- [14] Kommission E. Monographie Juglandis folium (Walnußblätter). *Bundesanzeiger Nr. 101 vom 01.06.1990, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1990.* (Комиссия Э. Монография Juglandis folium (листья грецкого ореха). Федеральный вестник № 101 от 01.06.1990. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1990)
- [15] Kommission E. Monographie Quercus cortex (Eichenrinde). *Bundesanzeiger Nr. 22 a vom 01.02.1990, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1990.* (Комиссия Э. Монография Quercus Cortex (кора дуба). Федеральный вестник № 22 от 01.02.1990. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1990)
- [16] Kommission E. Monographie Taraxiherba (Löwenzahnkraut). *Bundesanzeiger Nr. 162 vom 29.08.1992, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 1992.* (Комиссия Э. Монография Taraxiherba (трава одуванчика). Федеральный вестник № 162 от 29.08.1992. Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, 1992)
- [17] Bovbel I, Maluygin V. Clinical effectiveness of preparation Tonsilgon N preventive action in children with frequent colds. *Retsept* 2005;5(43):11–114. Google Scholar. (Бовбель И., Малюгин В. Клиническая эффективность профилактического действия препарата Тонзилгон Н у часто болеющих детей. Репецт 2005;5(43):11–114. Академия Google.)
- [18] Nagomaya N, Baeshko G, Limarenko M, Logvinenko N, Pshenichnaya E. Expertise of the preparation Tonsilgon N usage for ARVI prophylaxis and treatment in children. *Health Ukr* 2004;19(104):27. Google Scholar. (Нагорная Н., Башко Г., Лимаренко М., Логвиненко Н., Пшеничная Е. Опыт применения препарата Тонзилгон для профилактики и лечения ОРВИ у детей. Здоров'я України 2004;19(104):27. Академия Google)
- [19] Berger T. Verträglichkeit und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparats. *MMW-Fortschr Med* II 2008;150:85–90. (Бергер Т. Совместимость и эффективность комбинированного гербицида.)
- [20] Vavilova V, Abramov-Sommariva D, Steindl H, Wonneemann M, Ryzhova E, Rusova T, et al. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *Clin Phytosci* 2016;2:6. (Вавилова В., Абрамов-Соммарива Д., Стайндл Г., Воннеманн М., Рыжова Е., Русова Т. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России)
- [21] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 499 as of 16.07.2014 on approval and implementation of medico-technological documents on standardization of medical care in influenza and acute respiratory infections. http://old.moz.gov.ua/portal/dn_20140716_0499.html. (Приказ Министерства здравоохранения Украины № 499 «Об утверждении и введении в действие медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при гриппе и острых респираторных инфекциях» от 16.07.2014)
- [22] DEGAM-Autoren, Chenot J-F, Schmiemann G, Angelow A, Wächtler H. Module: Gültigkeit der Langfassung und Kurzfassung abgelaufen publiziert: 10/2009, gültig bis: 10/2014 wird aktualisiert, Fertigstellungsgeplant bis 12/2018. www.degam.de/degam-leitlinien-379.html. (Авторы DEGAM, Шено Дж-Ф, Шмиман Г., Ангелов А., Вотлер Х. Модули: Срок действия длинной и короткой версии истек: 10/2009)
- [23] van Driel Mieke L, De Sutter An, Deveugele Myriam, Peersman Wim, Butler Christopher C, De Meyere Marc, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2006 Nov–Dec;4(6):494–9. (Ван Дриэль Мике Л., Де Саттер Ан, Девегель Мириам, Пирсман Вим, Батлер Кристофер С., Де Мейер Марк и др. Пациенты с болью в горле, которые надеются на антибиотики, действительно просят облегчения боли?)
- [24] Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microb Net* 2015;6:22–9. (Рока И., Акова М., Бакуэро Ф., Карлет Дж., Кавалери М., Коено С. и др. Глобальная угроза устойчивости к противомикробным препаратам: наука для вмешательства.)
- [25] John M. Interventions to improve antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. Comparative effectiveness review summary guides for clinicians [Internet]. Houston, Texas: Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Baylor College of Medicine; 2016. Issued: April 6 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0087820/>. (Джон М. Вмешательства по улучшению назначения антибиотиков при несложных острых инфекциях дыхательных путей. Сводные руководства по сравнительной оценке эффективности для практикующих врачей.)
- [26] Pahl A. Imupret modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro. *Planta Med*. 2009;75:P1200. (Пал А. Имупрет модулирует параметры врожденной и адаптивной иммунной системы in vitro)
- [27] Hostanska K, Melzer J, Amon A, Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS- and/or IL-1β-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol* 2011;134:228–33. (Гостанска К., Мелцер Дж., Амон А., Саллер Р. Подавление интерлейкина (IL)-8 и секреция бета-дефензина-2 человека в эпителиальных клетках A549 дыхательных путей, стимулированных LPS- и / или IL-1β, растительным препаратом против респираторных инфекций)
- [28] Prokhorov EV, Tolstikova EA, Pedenko AV, Burbelo EN. Immunological resistance state and effectiveness of acute respiratory virus infection (ARVI) complications prophylaxis and treatment in children. *Zdorovye Ukrainy* 2004;3(88) <http://www.health-ua.org/archives/health/560.html>. (Прохоров Е.В., Толстикова А.Е., Педенко А.В., Бурбело Е.Н. Состояние иммунологической резистентности и эффективность профилактики и лечения осложнений ОРВИ у детей // Здоров'я України.-2015.-№3.-С. 88)