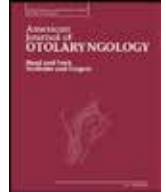




Змісти доступні на ScienceDirect

Am J Otolaryngol

Головна сторінка журналу: [www.elsevier.com/locate/amjoto](http://www.elsevier.com/locate/amjoto)

## Рандомізоване відкрите багатоцентрове порівняльне дослідження терапевтичної ефективності, безпеки та переносимості екстракту BNO 1030 з вмістом кореню алтею, квітів ромашки, трави хвоща, листя волоського горіха, трави деревію, кори дуба, трави кульбаби у лікуванні гострого небактеріального тонзиліту у дітей віком від 6 до 18 років

Василь Попович\*, Іванна Кошель, Олександр Малофійчук, Любов Пилецька, Олександр Семенюк, Оксана Філіппова, Руслана Орловська

Івано-Франківський Національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО СТАТТЮ

#### Ключові слова:

Фітотерапія  
Гострий тонзиліт  
BNO 1030  
Імупрет®  
Рандомізовані контрольовані дослідження

### АНОТАЦІЯ

70-95% епізодів гострого тонзиліту викликані вірусною інфекцією, тому в більшості випадків антибіотикотерапія не показана. У таких випадках для полегшення симптомів застосовують ацетамінофен або ібупрофен. Метою цього дослідження була оцінка ефективності фітонінгового екстракту BNO 1030 (Імупрет®) у пацієнтів з гострим небактеріальним тонзилітом.

Методи: Це рандомізоване відкрите багатоцентрове порівняльне дослідження рандомізувало 238 амбулаторних пацієнтів віком 6-18 років для отримання BNO 1030 (Імупрет®) в якості доповнення до стандартної симптоматичної терапії або стандартної терапії. Критерії оцінки були такими: динаміка болю в горлі у стані спокою та при ковтанні, подразнення горла, пов'язане з кашлем, загальний стан, день припинення прийому жарознижувальних засобів, частка тих, хто мав відповідь на лікування, а також оцінка «терапевтичної користі» від застосування BNO 1030.

Результати: Зниження вираженості симптомів гострого тонзиліту до 1 балу і нижче, оціненої за 4-бальною шкалою, починаючи з 5-го дня лікування ( $p < 0,005$ ), полегшення місцевих симптомів і загального стану, починаючи з 2-го дня захворювання ( $p < 0,001$ ), припинення прийому жарознижувальних засобів, починаючи з 4-го дня лікування ( $p < 0,005$ ), повідомлялося про збільшення кількості осіб, які мали відповідь на лікування, на 81,6% ( $p < 0,005$ ) у порівнянні з контролем. «Терапевтична користь» становила 4,2 дні. Усі пацієнти добре переносили фітотерапію, і не спостерігалось жодних небажаних реакцій.

Висновок: BNO 1030 (Імупрет®) є безпечним та ефективним препаратом для лікування гострого небактеріального тонзиліту у дітей віком 6-18 років, що забезпечує терапевтичну користь при призначенні в якості доповнення до стандартної симптоматичної терапії.

### 1. Вступ

Гострий тонзиліт (ГТ) (J03.0–J03.9) визначається як раптовий початок типових клінічних симптомів, включаючи біль у горлі з утрудненим ковтанням або без нього, гіперемію, збільшення мигдалин з можливою наявністю пробок, збільшення шийних лімфатичних вузлів, лихоманку, загальну слабкість. На таких пацієнтів припадає близько 5% візитів до лікаря, 50% з них мають вік від 5 до 15 років [1]. 70-95% випадків ГТ викликані вірусними інфекціями. Бактеріальний (Streptococcal) ГТ розвивається у імунокомпетентних дітей у 15-30% випадків, у дорослих – у 5-15% випадків. Так, у більшості випадків ГТ терапія антибіотиками не показана [2,3]. До теперішнього часу не існує єдиного стандартного параметра для диференціальної діагностики вірусного та бактеріального тонзиліту. На основі ком-

плексної диференціації між вірусною та бактеріальною етіологією для пацієнтів віком від 3 до 14 років було запропоновано шкалу МакАйзека, а шкалу CENTOR було запропоновано для пацієнтів віком старше 15 років; ці шкали оцінюють наявність або відсутність декількох хронологічних даних та клінічних симптомів і виражають як загальний бал. Оцінка від -1 до 3 балів за шкалою МакАйзека та від 0 до 2 балів за шкалою CENTOR свідчить про високу ймовірність вірусного тонзиліту [1,4].

У таких випадках для полегшення симптомів успішно використовують ацетамінофен або ібупрофен [1,5,6]. Проте зазначені симптоматичні засоби не охоплюють увесь спектр патогенетичних механізмів ГТ, що є основною причиною рецидиву, незважаючи на хороший швидкий симптоматичний ефект. Виходячи з цього, виникає потреба в лікарських засобах, що мають комплексний ефект на

\* Автор, який відповідає за кореспонденцію.

Електронна адреса: [popovych\\_ent@ukr.net](mailto:popovych_ent@ukr.net) (В. Попович).

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

Отримано 5 вересня 2018 р.

0196-0709/© 2018 Колектив авторів. Опубліковано Elsevier Inc. Це стаття з відкритим доступом за ліцензією CC BY-NC-ND

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

основні ланки патогенезу.

Основним симптомом тонзиліту є біль у горлі, що є рушійною силою як необгрунтованого призначення антибіотиків лікарями, так і готовності до застосування антибактеріальної терапії самими пацієнтами. Проте необгрунтована етіотропна терапія не впливає на динаміку цього симптому. Але вона є однією з основних причин глобальної проблеми резистентності до антибіотиків [2].

Завдяки цим даним використання фітопрепаратів може бути цікавим, оскільки за даними досліджень 28% лікарів використовують готові до застосування лікарські засоби рослинного походження у терапії тонзилофарингітів [7]. Препарати ехінацеї є найбільш вивченими в цьому відношенні. Проте рандомізовані дослідження не підтвердили ефективності ехінацеї у пацієнтів з гострим тонзилітом [1]. Pelargonium sidoides показав ефективність у лікуванні симптомів застуди, але немає даних щодо пацієнтів з тонзилітом [8].

Брак досліджень ефективності фітотерапії, що відповідають вимогам GCP, очевидний; проте ситуація змінилася після видання відповідних рекомендацій [9]. Фітоніринговий водно-спиртовий екстракт BNO 1030, що включає сім лікарських рослин: корінь алтею (*Radix althaeae*), квіти ромашки (*Flores chamomillae*), траву хвоща (*Herba equiseti*), листя волоського горіха (*Folia jugladis*), траву деревію (*Herba millefolii*), кору дуба (*Cortex quercus*) і траву кульбаби (*Herba taraxaci*), відомий як Імупрет® (також відомий як Тонзилгон® N у деяких країнах). Імупрет, на відміну від традиційних рослинних лікарських засобів, є офіційним препаратом і дозволений для продажу в аптеках Німеччини, України та інших 16 країн світу. У США цей препарат поки не доступний.

Складники лікарського засобу проявляють антивірусну, антибактеріальну, протизапальну та імуномодуючу дію [10-16], а показання до його застосування включають: «лікування захворювань верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт) і профілактику ускладнень і рецидивів при вірусних респіраторних інфекціях». До теперішнього часу клінічні дослідження у дітей включали ефективність та профілактичні ефекти у дітей із застудою, а також лікування вірусних респіраторних інфекцій [17-20]. Проте в науковій літературі відсутні звіти про застосовні (з точки зору відповідності стандартам GCP) дослідження ефективності Імупрету® в терапії гострого тонзиліту.

Метою цього дослідження була оцінка ефективності фітонірингового екстракту BNO 1030 (Імупрет®) у порівнянні з пацієнтами, які отримували стандартну симптоматичну терапію від ГТ відповідно до рекомендацій національних керівництв [21].

## 2. Матеріали та методи

### 2.1. Дизайн дослідження

Рандомізоване відкрите пошукове порівняльне багатоцентрове перспективне дослідження в паралельних групах проводили з червня 2017 р. по березень 2018 р. у шістьох амбулаторних закладах України. Дослідження проводилося відповідно до стандартів GCP і Гельсінської декларації. Крім того, до включення першого пацієнта дослідження було схвалено місцевим Комітетом з питань етики та місцевими комітетами з питань етики в усіх центрах проведення дослідження. Перед включенням до дослідження батьки/законні пред-

ставники кожної дитини надавали письмову інформовану згоду на участь дитини в дослідженні.

### 2.2. Суб'єкти

Було обрано 250 амбулаторних пацієнтів, а 238 амбулаторних пацієнтів були рандомізовані до дослідження; ці пацієнти мали вік 6-18 років, та їм було діагностовано гострий небактеріальний тонзиліт. Пацієнти були розділені на дві групи залежно від обраної терапії: група лікування – пацієнти, які отримували BNO 1030 – стандартизований екстракт семи лікарських рослин (Імупрет®) в якості додатку до стандартної терапії, а також контрольна група, що отримувала стандартну симптоматичну терапію. Група лікування (n = 118) включала 52 (44,1%) хлопців і 66 (55,9%) дівчат (середній вік становив 8,67 ± 3,219 років), а в контрольній групі – 62 (51,7%) хлопців і 58 (48,3%) дівчат (середній вік становив 9,66 ± 3,296 років).

Діагностичні та диференційно-діагностичні критерії гострого тонзиліту відповідають рекомендаціям DEGAM, викладеним у національних клінічних рекомендаціях [1,21,22]. Клінічний діагноз ГТ встановлювали на підставі наявності таких симптомів, як біль у горлі у стані спокою та при ковтанні, гіперемія та набряк мигдалині з можливими пробками на мигдалинах, шийний лімфаденіт та пірексія. Небактеріальний тонзиліт був діагностований за умови, що оцінка становила від 1 до 3 балів при оцінці за шкалою МакАйзека для пацієнтів віком від 3 до 14 років та від 0 до 2 балів за шкалою CENTIR для пацієнтів віком старше 15 років.

Критерії включення: суб'єкти чоловічої та жіночої статі віком від 6 до 18 років, які проходили амбулаторну терапію з діагнозом «гострий небактеріальний тонзиліт», можливість розпочати терапію протягом 72 годин з моменту появи симптомів захворювання, оцінка від 1 до 3 балів за шкалою МакАйзека для пацієнтів віком від 3 до 14 років, оцінка від 0 до 2 балів за шкалою CENTOR для пацієнтів віком старше 15 років, готовність і здатність пацієнта та (або) його батьків виконати вимоги протоколу дослідження, і підписана інформована згода.

Критерії виведення пацієнта з дослідження: рішення пацієнта та (або) його батьків припинити участь у дослідженні та відкликання письмової інформованої згоди; втрата контакту з пацієнтом, індивідуальна непереносимість досліджуваного лікарського засобу та стандартної схеми лікування; розвиток серйозних та/або несподіваних небажаних явищ/реакцій у пацієнта під час дослідження; значне погіршення загального стану, розвиток ускладнення основного захворювання, яке, на думку дослідника, вимагає виведення пацієнта з дослідження; порушення пацієнтом процедур, передбачених протоколом; призначення системної антибактеріальної терапії.

#### 2.2.1. Критерії невиключення

Оцінка 3-5 балів за шкалою МакАйзека, 3-4 бали за шкалою CENTRO, наявність показань до негайного початку системної антибактеріальної терапії, підозра на інфекційний мононуклеоз (за клінічними ознаками), застосування системних антибактеріальних або протигрибкових засобів, системних глюкокортикостероїдів, цитостатиків протягом останніх 14 днів; непереносимість або індивідуальна підвищена чутливість до будь-якого складника лікарського засобу та стандартної схеми лікування.

Пацієнти двох груп були порівнянні за статтю, віком і клінічними проявами захворювання (p < 0,05).

Таблиця 1  
Графік оцінок

B1		B2		B3			B4		
День 1	День 2	День 3	День 4	День 5	День 6	День 7	День 8	День 9	День 10
Група дослідження 1					Група дослідження 2				
Імупрет (фаза гострого дозування)					Імупрет (фаза підгострого дозування)				
Еталонне лікування					Еталонне лікування				

B1: день 1, скринінг, рандомізація, призначення лікування.

B2: через 36-48 год, оцінка стану, можливе призначення антибіотиків.

B3: день 5 ± 1, оцінка ефективності лікування.

B4: день 10 ± 1, оцінка ефективності лікування.

## 2.3. Втручання

Починаючи з рандомізації, пацієнтам двох груп призначали сувору дієту, виключення подразників (фізичних і хімічних); ацетамінофен як жарознижувальний засіб у вікових дозах (за наявності відповідних показань – біль, серйозна гіпертермія), пероральний спрей бензидаміну гідрохлориду: 0,255 мкг бензидаміну гідрохлориду – 1 натискання. Доза становить 4 натискання 3-4 рази на добу протягом 10 днів. Пацієнтам групи лікування додатково призначали BNO 1030 (Імупрет®) – пероральні краплі в таких дозах: при гострих проявах захворювання (перші 5 днів): діти віком 6-11 років отримували по 15 крапель 6 разів на добу; діти віком 12 років і старше отримували по 25 крапель 6 разів на добу. Після полегшення проявів гострого захворювання (дні 5-10): діти віком 6-11 років отримували по 15 крапель 3 рази на добу, а діти віком 12 років і старше отримували по 25 крапель 6 разів на добу.

Пероральні краплі BNO 1030 являють собою стандартизований спиртово-водний екстракт. Діючі речовини: 100 г крапель містять 29 г спиртово-водного екстракту (екстрагент: етанол 59% (об/об), виготовлений з таких лікарських рослин:

Корінь алтею (*radix Althaeae*) 0,4 г;  
Квіти ромашки (*flos Chamomillae*) 0,3 г;  
Трава хвоща (*herba Equiseti*) 0,5 г;  
Листя волоського горіха (*folia Juglandis*) 0,4 г;  
Трава деревію (*herba Millefolii*) 0,4 г;  
Кора дуба (*cortex Quercus*) 0,2 г;  
Трава кульбаби (*herba Taraxaci*) 0,4 г;  
Допоміжні речовини: етанол 19% (об/об), вода очищена.

Назва та адреса виробника: Bionorica SE, Kerschensteinerstrasse, 11–15, 92318, Neumarkt, Germany.

Препарат зареєстрований в Україні і доступний без рецепта. Таким чином, його лікарська форма, виготовлення, упаковка та маркування відповідають принципам належної виробничої практики та чинним національним вимогам України. Детальний опис, який охоплює всі аспекти, що стосуються якості та безпеки крапель BNO 1030, є частиною відповідних характеристик лікарського засобу.

В Україні затверджені показання до застосування лікарського засобу включають лікування захворювань верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт) та профілактику ускладнень і рецидивів респіраторних вірусних інфекцій.

У дослідженні брали участь практикуючі лікарі – ЛОР-спеціалісти з досвідом роботи не менше 5 років.

## 2.4. Критерії ефективності

Всі дані оцінювалися лікарем на вихідному рівні та під час трьох наступних візитів протягом 10 днів (Таблиця 1).

Симптоми, включені до шкали місцевих проявів тонзиліту, оцінювалися при кожному візиті: гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія, набряк і пробки на мигдалинах, біль у горлі у стані спокою і при ковтанні, подразнення горла, пов'язане з кашлем. Всі симптоми оцінювали за 4-бальною шкалою (0 – відсутній, 1 – легкий, 2 – помірний, 3 – тяжкий/виражений). Крім того, лікар оцінював загальний стан пацієнта при кожному візиті за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою. Пацієнти у своїх щоденниках оцінювали свої скарги, такі як біль у горлі у стані спокою та при ковтанні, подразнення горла, кашель та загальний стан за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою. Під час візиту 2 (V2) лікар оцінював стан хворого і приймав рішення про призначення антибактеріальної терапії.

Основними критеріями ефективності були такі: зниження тяжкості симптомів захворювання, оцінюване за допомогою точкової шкали при кожному візиті у порівнянні з візитом 1, динаміка оцінки лікарем і самооцінки пацієнтом загального стану, динаміка самооцінки пацієнтом симптомів тонзиліту. Вторинними критеріями були: зменшення загального балу (загальна кількість балів за кожний симптом) за бальною шкалою місцевих проявів тонзиліту при кожному візиті у порівнянні з візитом 1, динаміка використання жарознижувачих засобів, а також оцінка «терапевтичної користі» від застосування BNO 1030.

## 2.5. Обсяг вибірки

Клінічне дослідження було розроблене для отримання достовірного опусу ефективності *in vivo* активного (додаткового) застосування BNO 1030 у порівнянні з еталонною стандартною монотерапією. Залежно від зібраних даних було проведено кілька описових і статистичних оцінок; тому біометрична оцінка розміру вибірки не потрібна. Тим не менш, для забезпечення достатнього розміру вибірки для аналізу отриманих даних було обрано розмір вибірки  $N=250$ . Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1.

## 2.6. Рандомізація

Клінічна частина рандомізованого дослідження була відкритою, без процедури засліплення. Суб'єкти були випадковим чином розподілені до однієї з двох можливих груп лікування відповідно до основного рандомізаційного списку. Рандомізацію проводили за допомогою програмного забезпечення [StatSoft – генератор випадкових чисел]. Рандомізацію проводили для кожного пацієнта, що підписував інформовану згоду.

## 2.7. Статистичні методи

Для аналізу однорідності груп використовувалися описові методи статистики для опису вихідного стану групи лікування та контрольної групи (для кількісних параметрів –  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальні та максимальні значення; для якісних параметрів – частота і частка у %). Перевірка нормальності розподілу даних в групах проводилася для кількісних параметрів за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Якщо дані в групах показували нормальний розподіл за певними параметрами, то групи порівнювали за цими параметрами за допомогою критерію Стьюдента для незалежних вибірок. В іншому випадку (якщо розподіл даних був відмінним від нормального), порівняння груп проводили згідно з критерієм Манна-Уїтні. Для категоріальних параметрів групи порівнювали з використанням критерію Пірсона ( $\chi^2$ -квадрат) або точного критерію Фішера.

Для аналізу ефективності були розраховані параметри описової статистики в кожній групі ( $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальні та максимальні значення) для усіх візитів відповідно до схеми обстеження пацієнтів.

Аналіз динаміки зазначених параметрів у кожній групі здійснювався за допомогою двостороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) за наступною схемою: показник «Візит» фіксований (рівні: візит 1... візит  $n$ ); показник «Суб'єкти» є випадковим.

Результати наступних візитів порівнювали з даними візиту 1 за допомогою контрастного аналізу з використанням простих контрастів.

Порівняння між групами в динаміці випробовуваних параметрів проводили за допомогою відмінностей  $dTi = (T \text{ Візит } n - T \text{ Візит } 1)$  оцінених параметрів з використанням критерію Манна-Уїтні.

Рівень достовірності критерію Шапіро-Уїлка був прийнятий рівним 0,01, а для решти критеріїв приймався рівним 0,05.

Аналіз проводили в програмному забезпеченні IBM SPSS 22.0

## 3. Результати

### 3.1. Досліджувана вибірка

Для участі в дослідженні відібрано 250 пацієнтів віком 6-18 років (рис. 1).

Дванадцять (4,8%) з 250 пацієнтів були виключені з дослідження. Причинами цього були невідповідність критеріям включення в дослідження: вік, що перевищує вікові критерії ( $n = 4$ ) і небажання пацієнта та (або) його батьків виконувати вимоги протоколу ( $n = 8$ ). Решта 238 пацієнтів були рандомізовані в контрольну групу ( $n = 120$ ), або в групу лікування ( $n = 118$ ). На 2-й день 14 пацієнтів (11,7%) були виведені з дослідження. Причиною цього була наявність критеріїв виведення з дослідження (призначення системної антибіотикотерапії): ( $n = 10$ ) з контрольної групи та ( $n = 4$ ) з групи лікування. Так, з червня 2017 року по березень 2018 року 224 (94,1%) з 238 рандомізованих пацієнтів ( $n = 114$  у групі лікування) та ( $n = 110$  у контрольній групі) завершили дослідження у повному обсязі і були проаналізовані.

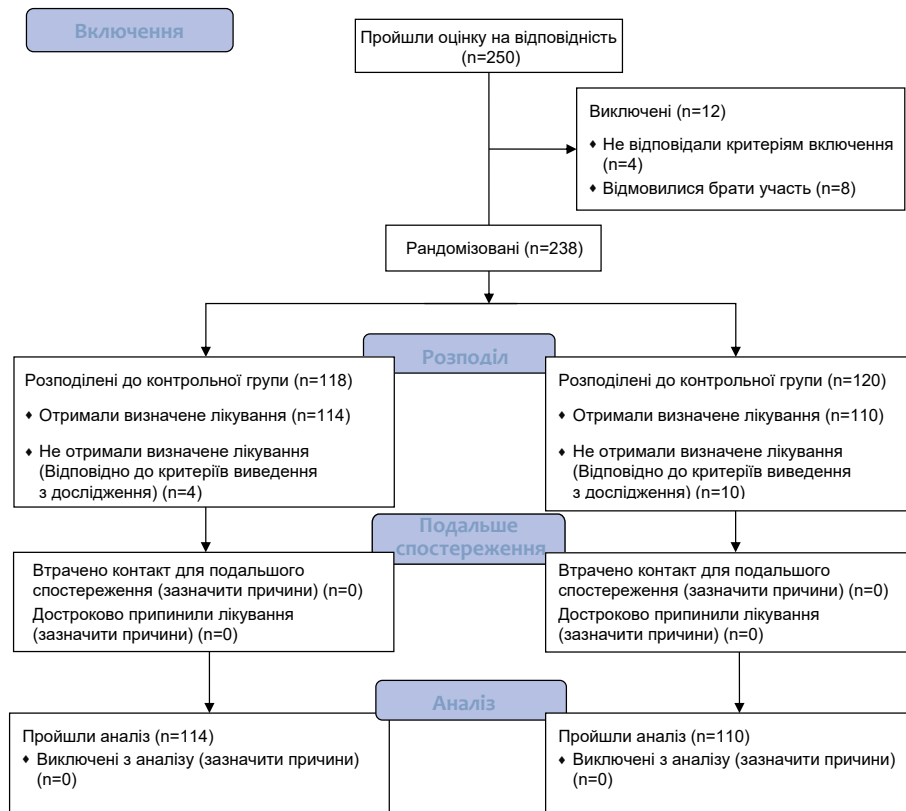


Рис. 1. Пацієнти, включені до скринінгу, рандомізації, та виведені з дослідження

У таблиці 2 показано розподіл пацієнтів обох груп за статтю: у групі лікування 52 (45,6%) з 114 хворих були хлопцями, а 62 (54,4%) – дівчатами; у контрольній групі 54 (49,1%) з 110 пацієнтів були хлопцями, а 56 (50,9%) – дівчатами.

Загалом, серед суб'єктів було дещо більше дівчат, ніж хлопців (52,6% у порівнянні з 47,3%). У таблиці 3 показано розподіл пацієнтів обох груп за віком: середній вік пацієнтів становив 9,16 років:  $8,67 \pm 3,219$  у групі лікування та  $9,66 \pm 3,296$  у контрольній групі.

Загалом, істотні відмінності між вихідними (1 день) демографічними характеристиками пацієнтів у групі лікування та контрольній групі відсутні ( $p > 0,05$ ).

У таблиці 4 наведено порівняльні характеристики групи лікування та контрольної групи за 4-бальною оцінкою ступеня тяжкості симптомів, включених до шкали місцевих проявів тонзиліту.

У пацієнтів у групі лікування та контрольній групі ( $p > 0,05$ ) не було виявлено значущих відмінностей у проявах тонзиліту на вихідному рівні (день 1): гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія, набряк і пробки на мигдалинах, біль у горлі у стані спокою та при ковтанні, подразнення горла, пов'язане з кашлем.

У таблиці 5 наведено порівняльні характеристики групи лікування та контрольної груп за 10-бальною оцінкою лікарем та самооцінкою пацієнтом загального стану та самооцінкою тяжкості симптомів тонзиліту пацієнтом.

Суттєвих відмінностей у вихідній (1-й день) оцінці загального стану лікарем та самооцінці пацієнтом, а також самооцінці тяжкості симптомів тонзиліту пацієнтом: біль у горлі у стані спокою та при ковтанні, подразнення горла, пов'язане з кашлем, не спостерігали між

Таблиця 2  
Розподіл пацієнтів за статтю

Показник	Група	Статистичні параметри		
		n	Хлопці	Дівчата
Стать	Лікування	114	52 (45.6%)	62 (54.4%)
	Контроль	110	54 (49.1%)	56 (50.9%)
Усього		224	106 (47.3%)	118 (52.6%)

Таблиця 3  
Розподіл пацієнтів за віком

Показник	Група	Статистичні параметри			
		n	M ± СВ	p-значення	Однорідність груп*
Вік, років	Лікування	114	8.67 ± 3.219	0.071	Однорідні
	Контроль	110	9.66 ± 3.296		

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

пацієнтами у групі лікування та контрольній групі ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Результати та оцінка

Основним клінічним проявом, найважливішим для пацієнта з гострим тонзилітом, є біль у горлі. Таблиця 6 показує оцінку динаміки симптому «біль у горлі у стані спокою та при ковтанні» у пацієнтів обох груп.

Під час терапії у хворих обох груп спостерігався регрес симптому «біль у горлі при ковтанні»: з  $2,25 \pm 0,776$  балів до  $1,01 \pm 0,910$  (-55%) на 5-й день та до  $0,30 \pm 0,544$  (-88%) на 10-й день у пацієнтів в групі лікування, та з  $2,18 \pm 0,618$  балів до  $1,31 \pm 0,994$  (-40%) на 5-й день і до  $0,54 \pm 0,709$  (-75%) на 10-й день у пацієнтів в контрольній групі. Таким чином, додаткове застосування лікарського засобу Імупрет у стандартній терапії сприяє регресу симптому «болю в горлі при ковтанні» до 55% у порівнянні з 40% при стандартній терапії до 5-го дня. Порівняння регресійних показників симптому «болю в горлі при ковтанні» між групами показує достовірні відмінності на 5-й і 10-й день лікування ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні динаміки симптому «біль у горлі у стані спокою» регрес цього симптому також спостерігався у пацієнтів обох груп: від  $1,97 \pm 0,733$  балів до  $0,91 \pm 0,877$  (-53,8%) на 5-й день і до  $0,19 \pm 0,391$  балів (-90%) на 10-й день в групі лікування. У контрольній групі він знизився з  $1,93 \pm 0,570$  балів до  $1,07 \pm 0,877$  (-44%) на 5-й день і до  $0,38 \pm 0,597$  (-80,3%) на 10-й день. Порівняння регресійних показників симптому «біль у горлі у стані спокою» між групами виявляє

Таблиця 4

Аналіз груп за тяжкістю місцевих симптомів на вихідному рівні.

Показник (0–4 балів)	Група	Статистичні параметри			
		n	M ± СВ	p-значення	Однорідність груп*
Гіперемія задньої стінки	Лікування	114	2.88 ± 0.926	p = 0.719	Однорідні
	Контроль	110	2.85 ± 0.877		
Гіперемія мигдалини	Лікування	114	2.81 ± 1.033	p = 0.497	Однорідні
	Контроль	110	2.74 ± 0.957		
Набряк, пробки	Лікування	114	2.51 ± 1.044	p = 0.537	Однорідні
	Контроль	110	2.59 ± 0.948		
Біль (при ковтанні)	Лікування	114	2.25 ± 0.776	p = 0.352	Однорідні
	Контроль	110	2.18 ± 0.618		
Біль (у стані спокою)	Лікування	114	1.97 ± 0.733	p = 0.083	Однорідні
	Контроль	110	1.93 ± 0.570		
Подразнення горла	Лікування	114	1.60 ± 0.741	p = 0.169	Однорідні
	Контроль	110	1.70 ± 0.616		

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

значні відмінності на 5-й і 10-й дні лікування (p < 0,05).

Пацієнти щоденно оцінювали свої скарги у щоденнику за десяти-бальною візуально-аналоговою шкалою. Таблиця 7 показує оцінку динаміки симптому «біль у горлі у стані спокою та при ковтанні» у пацієнтів обох груп.

Відповідно до самооцінки у пацієнтів обох груп спостерігається регрес симптому «біль у горлі при ковтанні»: від 5,90 ± 2,236 до 4,93 ± 2,371 балів (-16,4%) на 2-й день і до 1,33 ± 1,751 балів (-77,5%) на 10-й день у пацієнтів в групі лікування. У пацієнтів контрольної групи він знизився з 5,51 ± 2,021 балів до 4,90 ± 2,368 (-1,1,1%) на 2-й день і до 2,40 ± 1,765 (-56,4%) на 10-й день.

Подібну динаміку самооцінки спостерігали за симптомом «біль у горлі у стані спокою». У пацієнтів групи лікування симптом знизився з 4,89 ± 2,179 балів до 3,97 ± 2,350 (-18,8%) на 2-й день і до 0,88 ± 1,573 (-82,0%) на 10-й день. Він регресував з 4,50 ± 1,922 балів до 3,98 ± 2,055 (-11,6%) на 2-й день і до 1,93 ± 1,834 (-57,1%) на 10-й день у пацієнтів контрольної групи. Порівняння регресійних показників симптому «біль у горлі при ковтанні» відповідно до самооцінки пацієнтів між групами показує значущі відмінності з 2-го до 10-го дня лікування (p < 0,05).

Добре відомо, що наявність такого симптому, як подразнення горла, пов'язане з кашлем, є однією з диференційних ознак вірусного (небактеріального) тонзиліту. Пацієнти обох груп проводили самооцінку тяжкості цього симптому під час терапії (табл. 7). Регрес цього симптому спостерігався у пацієнтів групи лікування з 3,89 ± 2,175 до 3,32 ± 1,966 балів (-14,7%) на 2-й день до 1,74 ± 1,800 (-55,3%) на 5-й день і до 0,80 ± 1,600 балів (-79,4%) на 10-й день. У пацієнтів контрольної групи він знизився з 4,02 ± 1,7756 балів до 3,61 ± 1,7767 балів (-10,2%) на 2-й день, до 2,40 ± 1,872 (-40,3%) на 5-й день і до 1,67 ± 1,710 балів (-58,5%) на 10-й день. Порівняння регресійної динаміки симптому «подразнення горла, пов'язане з кашлем» у пацієнтів обох груп показує значну різницю на 5-й день лікування (p < 0,05). Починаючи з 6-го дня не спостерігалось суттєвих відмінностей у швидкості регресу цього симптому (p > 0,05). Таким чином, група лікування показує більш швидкий регрес подразнення горла,

пов'язаного з кашлем.

Гострий тонзиліт – це захворювання, завжди пов'язане з погіршенням загального стану. Ми провели оцінку динаміки цього показника за результатами оцінки лікаря та самооцінки пацієнта за 10-бальною шкалою (табл. 8).

Як видно з таблиці, оцінка загального стану лікарем у групі лікування показала поліпшення цього показника з 6,36 ± 1,902 балів до 3,09 ± 2,446 (-51,4%) на 5-й день і до 1,04 ± 1,554 балів (-83,6%) на 10-й день. У контрольній групі поліпшення загального стану спостерігалось з 5,68 ± 1,961 балів до 3,29 ± 2,526 (-42,1%) балів на 5-й день і до 1,52 ± 1,724 балів (-73,2%) на 10-й день лікування. Порівняння динамічних показників поліпшення загального стану пацієнта за оцінкою лікаря показало значну різницю між групами на 5-й і 10-й день лікування (p < 0,05).

Аналогічні параметри спостерігалися при самооцінці хворого: з 6,30 ± 1,882 балів на 1-й день до 1,66 ± 1,860 (-73,7%) на 10-й день в групі лікування та з 5,94 ± 1,616 балів на 1-й день до 2,72 ± 1,565 (-54,2%) на 10-й день у контрольній групі. Порівняння параметрів самооцінки показує значну різницю (p < 0,05) в параметрах між групами, починаючи з 2-го дня і до 10-го дня лікування.

Ми провели порівняння між групами за кількістю пацієнтів, які мали відповідь на лікування, у порівнянні з пацієнтами, які не мали відповіді (зниження сумарного показника за шкалою основних проявів тонзиліту до 4 балів і нижче) (табл. 9).

На 10-й день 93 зі 114 пацієнтів групи лікування відповіли на терапію, а 21 не відповіли (81,6% у порівнянні з 18,4%); серед 110 пацієнтів контрольної групи 72 були мали відповідь, а 38 не мали відповіді (65,4% у порівнянні з 34,6%).

На 10-й день параметри пацієнтів, які мали відповідь, між групами були достовірно різними (p < 0,05).

Покращення місцевих симптомів і загального стану призвело до зниження рівня застосування жарознижувальних засобів. Ми провели оцінку динаміки застосування НПЗП (табл. 10). Враховувався день останньої дози цього лікарського засобу.

Значна відмінність спостерігається у частоті потреби у застосу-

Таблиця 5

Аналіз груп за значеннями оцінки

Показник (0–10 балів)	Група	Статистичні параметри			
		n	M ± СВ	p-значення	Однорідність груп*
Оцінка загального стану лікарем	Лікування	114	6.36 ± 1.902	p = 0.053	Однорідні
	Контроль	110	5.68 ± 1.961		
Самооцінка пацієнтом, ВАШ	Лікування	114	6.30 ± 1.882	p = 0.069	Однорідні
	Контроль	110	5.94 ± 1.616		
Біль при ковтанні (самооцінка, ВАШ)	Лікування	114	5.90 ± 2.236	p = 0.089	Однорідні
	Контроль	110	5.51 ± 2.021		
Біль у стані спокою (самооцінка, ВАШ)	Лікування	114	4.89 ± 2.179	p = 0.120	Однорідні
	Контроль	110	4.50 ± 1.922		
Подразнення горла (самооцінка, ВАШ)	Лікування	114	3.89 ± 1.175	p = 0.498	Однорідні
	Контроль	110	4.02 ± 1.756		

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

Таблиця 6

Динаміка симптомів «біль у горлі» залежно від групи

Показник	Статистичні параметри							
	Візит	Група лікування (n = 114)		Контрольна група (n = 110)		Порівнянні груп		
		M ± CB	Перпес (%)	M ± CB	Перпес (%)	dT	p-значення	Значущі відмінності*
Біль (при ковтанні)	Day 1	2.25 ± 0.776	–	2.18 ± 0.618	–	–	–	–
	Day 5	1.01 ± 0.910	–55	1.31 ± 0.994	–40	dT <sub>5</sub>	p = 0.001	Значущі
	Day 10	0.30 ± 0.544	–88	0.54 ± 0.709	–75	dT <sub>10</sub>	p = 0.003	Значущі
Біль (у стані спокою)	Day 1	1.97 ± 0.733	–	1.93 ± 0.570	–	–	–	–
	Day 5	0.91 ± 0.877	–53.8	1.07 ± 0.877	–44	dT <sub>5</sub>	p = 0.002	Значущі
	Day 10	0.19 ± 0.391	–90	0.38 ± 0.597	–80.3	dT <sub>10</sub>	p = 0.000	Значущі

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

ванні жарознижувальних засобів між пацієнтами у групі лікування та контрольній групі, починаючи з 4-го дня лікування (p < 0,05).

Ми провели оцінку в днях «терапевтичної користі» від застосування BNO 1030 у пацієнтів з гострим тонзилітом. Вона базувалася на порівнянні параметрів динаміки загального стану (виражена у вигляді шкали) (рис. 2).

Як видно з рис. 2, при завершенні дослідження (10-й день) пацієнти контрольної групи оцінили свій загальний стан на рівні 2,72 балів за 10-бальною шкалою. Подібна самооцінка повідомлялася у пацієнтів групи лікування до кінця п'ятого дня терапії. Таким чином, «терапевтична користь» у лікуванні пацієнтів групи лікування становить 4,2 дні у порівнянні з результатами лікування пацієнтів контрольної групи.

### 3.3. Безпека та переносимість

Оцінка результатів оцінки переносимості показала, що терапія переноситься добре або дуже добре у всіх випадках. Жодних небажаних явищ не було зареєстровано у жодного пацієнта під час лікування.

Таблиця 7

Динаміка симптомів тонзиліту відповідно до самооцінки пацієнтів

Показник	Візит	Статистичні параметри							
		Група лікування (n = 114)		Контрольна група (n = 110)		Порівняння груп			
		M ± SD	Перпес (%)	M ± CB	Перпес (%)	dT	p-значення	Значущі відмінності*	
Біль при ковтанні (самооцінка, 0–10 балів, ВАШ)	День 1	5.90 ± 2.236	–	5.51 ± 2.021	–	–	–	Знач.	
	День 2	4.93 ± 2.371	–16.4	4.90 ± 2.368	–11.1	dT <sub>2</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 3	4.05 ± 2.449	–31.4	4.29 ± 2.574	–22.1	dT <sub>3</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 4	3.12 ± 2.509	–47.1	3.59 ± 2.571	–34.8	dT <sub>4</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 5	2.56 ± 2.386	–56.6	3.33 ± 2.548	–39.6	dT <sub>5</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 6	2.21 ± 2.246	–62.5	3.08 ± 2.321	–44.1	dT <sub>6</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 7	2.54 ± 2.119	–56.9	3.03 ± 2.139	–45.0	dT <sub>7</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 8	2.02 ± 1.775	–65.8	2.62 ± 1.930	–52.5	dT <sub>8</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 9	1.69 ± 1.754	–71.4	2.56 ± 1.826	–53.5	dT <sub>9</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 10	1.33 ± 1.751	–77.5	2.40 ± 1.765	–56.4	dT <sub>10</sub>	p < 0.001	Знач.	
Біль у стані спокою (самооцінка, 0–10 балів, ВАШ)	День 1	4.89 ± 2.179	–	4.50 ± 1.922	–	–	–	Знач.	
	День 2	3.97 ± 2.350	–18.8	3.98 ± 2.055	–11.6	dT <sub>2</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 3	3.14 ± 2.384	–35.8	3.45 ± 2.280	–23.3	dT <sub>3</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 4	2.46 ± 2.276	–49.7	2.83 ± 2.210	–37.1	dT <sub>4</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 5	2.06 ± 2.161	–57.9	2.54 ± 2.223	–43.6	dT <sub>5</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 6	1.82 ± 2.118	–62.8	2.34 ± 2.139	–48.0	dT <sub>6</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 7	1.96 ± 1.943	–59.9	2.29 ± 1.973	–49.1	dT <sub>7</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 8	1.70 ± 1.720	–65.2	2.12 ± 1.864	–52.9	dT <sub>8</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 9	1.26 ± 1.573	–74.2	1.99 ± 1.816	–55.8	dT <sub>9</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 10	0.88 ± 1.573	–82.0	1.93 ± 1.834	–57.1	dT <sub>10</sub>	p < 0.001	Знач.	
Подразнення горла (самооцінка, 0–10 балів, ВАШ)	День 1	3.89 ± 2.175	–	4.02 ± 1.756	–	–	–	Знач.	
	День 2	3.32 ± 1.966	–14.7	3.61 ± 1.767	–10.2	dT <sub>2</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 3	2.65 ± 1.942	–31.9	3.18 ± 1.784	–20.9	dT <sub>3</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 4	2.13 ± 1.887	–45.2	2.65 ± 1.843	–34.1	dT <sub>4</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 5	1.74 ± 1.800	–55.3	2.40 ± 1.872	–40.3	dT <sub>5</sub>	p < 0.001	Знач.	
	День 6	1.54 ± 1.816	–60.4	2.16 ± 1.837	–46.3	dT <sub>6</sub>	p = 0.054	Незнач.	
	День 7	1.55 ± 1.667	–60.2	2.14 ± 1.723	–46.8	dT <sub>7</sub>	p = 0.064	Незнач.	
	День 8	1.28 ± 1.595	–67.1	1.89 ± 1.686	–53.0	dT <sub>8</sub>	p = 0.089	Незнач.	
	День 9	1.00 ± 1.570	–74.3	1.71 ± 1.637	–57.5	dT <sub>9</sub>	p = 0.148	Незнач.	
	День 10	0.80 ± 1.600	–79.4	1.67 ± 1.710	–58.5	dT <sub>10</sub>	p = 0.211	Незнач.	

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

Таблиця 8

Динаміка загального стану залежно від групи

Показник (0–10 балів, ВАШ)	Візит	Статистичні параметри						
		Група лікування (n = 114)		Контрольна група (n = 110)		Порівняння груп		
		M ± SD	Регрес (%)	M ± SD	Регрес (%)	dT	p-значення	Значущі відмінності*
Оцінка загального стану пацієнтів лікарем	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 <sub>5</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 10	1.04 ± 1.553	–83.6	1.52 ± 1.724	–73.2	dT <sub>10</sub>	p < 0.001	Знач.
Самооцінка загального стану пацієнтами	День 1	6.30 ± 1.882	–	5.94 ± 1.616	–	–	–	Знач.
	День 2	5.24 ± 2.123	–16.8	5.29 ± 1.868	–10.9	dT <sub>2</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 3	4.40 ± 2.222	–30.2	4.76 ± 2.199	–19.9	dT <sub>3</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 4	3.60 ± 2.386	–42.9	3.97 ± 2.324	–33.2	dT <sub>4</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 5	3.02 ± 2.494	–52.1	3.65 ± 2.367	–38.6	dT <sub>5</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 6	2.55 ± 2.421	–59.5	3.40 ± 2.222	–42.8	dT <sub>6</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 7	2.64 ± 2.091	–54.9	3.39 ± 1.943	–42.9	dT <sub>7</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 8	2.59 ± 2.101	–58.9	3.13 ± 1.760	–47.3	dT <sub>8</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 9	1.98 ± 1.862	–68.6	2.88 ± 1.671	–51.5	dT <sub>9</sub>	p < 0.001	Знач.
	День 10	1.66 ± 1.860	–73.7	2.72 ± 1.565	–54.2	dT <sub>10</sub>	p < 0.001	Знач.

\* Висновок зроблено на рівні значущості 0,05.

Таблиця 9

Аналіз % пацієнтів, які мали відповідь.

Показник	Група	Категорія	Візит					
			День 1		День 5		День 10	
			n	%	n	%	n	%
Середній бал (4 і нижче — мав відповідь/більше 4 балів — не мав відповіді)	Група лікування (n = 114)	Мав відповідь	0	0.0	40	35.1	93	81.6
		Не мав відповідь	114	100.0	74	64.9	21	18.4
	Контрольна група (n = 110)	Мав відповідь	0	0.0	28	25.6	72	65.4
% пацієнтів, які мали відповідь		Не мав відповідь	110	100.0	82	74.5	38	34.6
		–			χ <sup>2</sup> = 1.849		χ <sup>2</sup> = 4.422	
		p = 0.245			p = 0.174		p = 0.036	

\* Значущі відмінності.

Таблиця 10

Динаміка застосування жарознижувальних засобів залежно від групи

Група	День										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Група лікування (n = 114)	87	79	56	18	11	1	2	0	0	0	
Контрольна група (n = 110)	88	78	60	38	31	12	3	1	0	0	
p-значення	0.945	0.867	0.793	0.005	0.002	0.0048	0.665	1.000	1.000	1.000	
Висновок*	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–	

\* (–) Не існує значущих відмінностей між групами з точки зору застосування НПЗП. (+) Існують значущі відмінності між групами з точки зору застосування НПЗП.

симптомів тонзиліту у хворих були помічені з 2-го дня до 10-го дня лікування.

Наші результати відображають дані, представлені в літературі [18,20]. Результати цих досліджень показали, що BNO 1030 (Тонзилгон® N, Імупрет®) ефективний у лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій і рецидивуючого тонзиліту у педіатричних пацієнтів. Наші результати також підтверджуються даними, отриманими в дослідженні за даними спостережень, що проводилося у Німеччині, яке продемонструвало ефективність та безпечність лікарського засобу у понад 1100 дітей з рецидивуючими гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів [19].

Гострий тонзиліт – це захворювання, завжди пов'язане з вираженим загальним розладом. Це пов'язано з тим, що піднебінні мигдалини є одними з основних складових імунної системи, а їхнє запалення пов'язане з вираженими системними ефектами. Дослідження показало достовірно переважну динаміку поліпшення загального стану пацієнтів у групі лікування відповідно до оцінки лікарем і самооцінки пацієнта. Цей клінічний ефект підтверджує раніше повідомлені дані про імунологічну ефективність BNO 1030 in vitro та in vivo [[26], [27], [28]].

Важливим і цікавим висновком проведеного дослідження є те, що внаслідок вираженого регресу таких симптомів, як біль у горлі та подразнення горла, а також покращення загального стану, пацієнти у групі BNO 1030 застосовували менше протизапальних засобів у цілому (ацетамінофен). Багато дослідників висловлюють думку, що біль у горлі у хворих на гострий тонзиліт є рушійною силою як необґрунтованого призначення антибіотиків лікарями, так і готовності самих пацієнтів до застосування антибактеріальної терапії, що є однією з основних причин глобальної проблеми резистентності до антибіотиків [2,23,24]. Однією зі стратегій зменшення застосування антибіотиків у дорослих і дітей з неускладненими гострими респіраторними інфекціями є відстрочення призначення антибіотиків [25]. Більш швидкий регрес больового синдрому у пацієнтів, які отримують Імупрет, показаний у нашому дослідженні, є важливою причиною зниження прихильності пацієнтів і лікарів до застосування антибіотиків. У нашому дослідженні призначення антибіотиків було критерієм виведення з дослідження. З цієї причини 14 пацієнтів були виведені з дослідження під час візиту V2: 10 у контрольній групі і 4 у групі лікування. Ці дані не є значущими, проте вони демонструють тенденцію до зниження призначення антибіотиків у групі, що застосовувала BNO 1030.

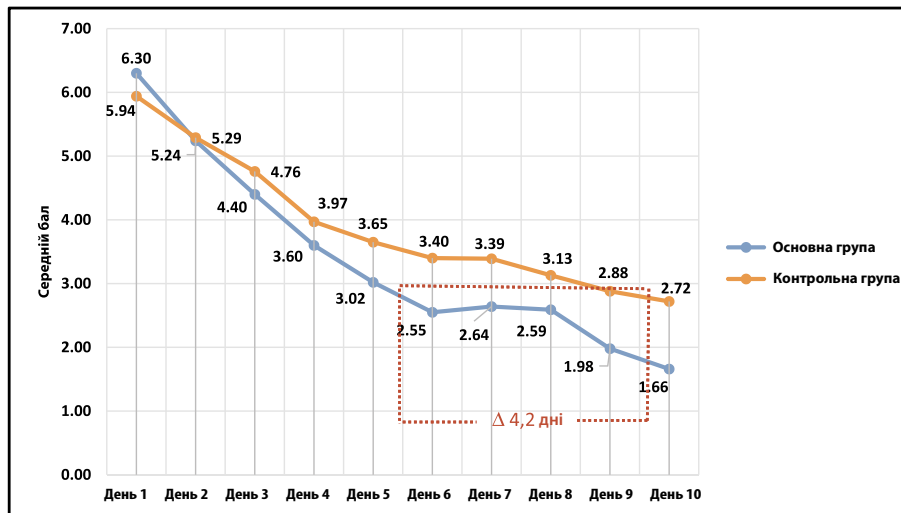


Рис. 2. Оцінка «терапевтичної користі» застосування BNO 1030.

Ефективність BNO 1030, показана в цьому дослідженні, в цілому, підтверджує результати попередніх досліджень за участю пацієнтів з гострими вірусними інфекціями [18-20]. Хай там як, його сильною стороною є діагноз гострого тонзиліту (J03), встановлений згідно з прийнятими критеріями. Група рандомізованих пацієнтів, однорідних за діагнозом і клінічними проявами, дозволила зробити обґрунтовані висновки щодо оцінки загального результату лікування. Кількість пацієнтів, які мали відповідь на лікування, була значно вищою в групі лікування у порівнянні з контрольною групою. «Терапевтична користь» у лікуванні пацієнтів з групи лікування становить 4,2 дні, що відображає значну перевагу в кількості відповідей на лікування. Це дозволяє зменшити кількість днів відсутності дітей у школі або дошкільних установах.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, яке не дозволило здійснити контроль з «плацебо». Проте порівняння проводилося проти терапії, проведеної відповідно до клінічних рекомендацій, які передбачають обов'язкове призначення симптоматичної терапії лише за

допомогою системних і місцевих НПЗП [1,21]. Завдяки цьому всі відмінності в результатах лікування можна пояснити клінічними ефектами BNO 1030.

## 5. Висновок

Додаткове застосування фітонірингового лікарського засобу BNO 1030 (Імупрет®) для лікування гострого тонзиліту сприяє значному зниженню клінічних симптомів тонзиліту, поліпшенню оцінки загального стану пацієнтів та їхньої якості життя, зниженню частоти застосування жарознижувальних засобів і загальної тривалості лікування без будь-яких небажаних явищ. Включення цього лікарського засобу в схему лікування може бути рекомендоване пацієнтам з гострим небактеріальним тонзилітом.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні протирецидивної ефективності препарату у пацієнтів з рецидивуючим тонзилітом.

## Заява про фінансування

Ця робота була частково фінансово підтримана компанією Біологіка SE, Німеччина. Було покрито витрати на роботу автора медичних текстів, обробку статистичних даних та переклад статті на англійську мову.

## Реєстрація

Це випробування було зареєстроване у Реєстрі клінічних випробувань Німеччини ретроспективно 27 червня 2018 року.

Акронім випробування: АТІ-1.  
DRKS-ID: DRKS00015020.

## Список літератури

- [1] S2k-Leitlinie 017/024: Therapieentzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln-Tonsillitis [Therapy of inflammatory diseases of the palatal tonsils - Tonsillitis], Stand 08/2015. Google Scholar
- [2] K. Stelzer Tonsillitis and sore throat in children GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 1865-1011, 13 (2014) Google Scholar
- [3] S. Bathala, R. Eccles A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis J Laryngol Otol, 127 (3) (2013), pp. 227-232, 10.1017/S0022215112003003 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [4] A. Polmear Evidence-based Diagnosis in Primary Care Elsevier Ltd, Philadelphia (2008) Google Scholar
- [5] A.D. Hay, C. Costelloe, N.M. Redmond, A.A. Montgomery, M. Fletcher, S. Hollinghurst, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial BMJ, 337 (2008), p. a1302 [PMC free article] [PubMed] CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [6] A.D. Hay, N.M. Redmond, C. Costelloe, A.A. Montgomery, M. Fletcher, S. Hollinghurst, et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial Health Technol Assess, 13 (27) (2009 May) Vol. 13: No. 27 Google Scholar
- [7] S. Salafino, A. Gray Integrative management of pediatric tonsillopharyngitis: an international survey Complement Ther Clin Pract, 22 (February 2016), pp. 29-32 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [8] V.G. Lizogub, D.S. Riley, M. Heger Efficacy of a peltargonium sidosides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. EXPLORE J Sci Heal, 3 (6) (November 2007), pp. 573-584 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [9] J.J. Gagnier, H. Boon, P. Rochon, D. Moher, J. Barnes, C. Bombardier Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration J Clin Epidemiol, 59 (11) (2006), pp. 1134-1149 17027423 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [10] E. Kommission Monographie Matricariae flos (Kamillenblüten), inkl. Berichtigung. Bundesanzeiger Nr. 228 vom 05.12.1984, Bundesanzeiger Nr. 50 vom 13.03.1990 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1984) 1990 Google Scholar
- [11] E. Kommission Monographie Equisetihherba (Schachtelhalmkraut). Bundesanzeiger Nr. 173 vom 18.09.1986 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1986) Google Scholar
- [12] E. Kommission Monographie Althaeae radix (Eibischwurzel). Bundesanzeiger Nr. 43 vom 02.03.1989 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1989) Google Scholar
- [13] E. Kommission Monographie Achilleae folium (Schafgarbe). Bundesanzeiger Nr. 22 a vom 01.02.1990 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1990) Google Scholar
- [14] E. Kommission Monographie Juglandis folium (Walnußblätter). Bundesanzeiger Nr. 101 vom 01.06.1990 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1990) Google Scholar
- [15] E. Kommission Monographie Quercus cortex (Eichenrinde). Bundesanzeiger Nr. 22 a vom 01.02.1990 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1990) Google Scholar

- [16] E. Kommission Monographie Taraxiherba (Löwenzahnkraut). Bundesanzeiger Nr. 162 vom 29.08.1992 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (1992) Google Scholar
- [17] I. Bobvel, V. Maluyin Clinical effectiveness of preparation Tonsilgon N preventive action in children with frequent colds Retsept, 5 (43) (2005), pp. 11-114 Google Scholar View Record in ScopusGoogle Scholar
- [18] N. Nagomaya, G. Baeshko, M. Limarenko, N. Logvinenko, E. Pshenichnaya Expertise of the preparation Tonsilgon N usage for ARVI prophylaxis and treatment in children Health Ukr, 19 (104) (2004), p. 27 Google Scholar View Record in ScopusGoogle Scholar
- [19] T. Berger Verträglichkeit und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparats MMW-Fortschr Med II, 150 (2008), pp. 85-90 View Record in ScopusGoogle Scholar
- [20] V. Vavilova, D. Abramov-Sommariva, H. Steindl, M. Wonnemann, E. Ryzhova, T. Rusova, 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, 2 (2016), p. 6 View Record in ScopusGoogle Scholar
- [21] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 499 as of 16.07.2014 on approval and implementation of medico-technical documents on standardization of medical care in influenza and acute respiratory infections https://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20140716\_0499.html Google Scholar
- [22] DEGAM-Autoren, J.-F. Chenot, G. Schmiemann, A. Angelow, H. Wächter Module: Gültigkeit der Langfassung und Kurzfassung gabgelaufenpubliziert: 10/2009, gültig bis: 10/2014 wird aktualisiert, Fertigstellungsplan bis 12/2018 www.degam.de/degam-leitlinien-379.html Google Scholar
- [23] Mieke L. van Driel, An De Sutter, Myriam Deveugele, Wim Peersman, Christopher C. Butler, Marc De Meyere, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Ann Fam Med, 4 (6) (2006 Nov-Dec), pp. 494-499 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- [24] I. Roca, M. Akova, F. Baquero, J. Carlet, M. Cavaleri, S. Coenen, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention New Microb New Infect, 6 (2015), pp. 22-29 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [25] M. John Interventions to improve antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. Comparative effectiveness review summary guides for clinicians [Internet] Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science, Baylor College of Medicine, Houston, Texas (2016) Issued: April 6 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0087820/ Google Scholar
- [26] A. Pahl Imupret modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro Planta Med., 75 (2009), p. P2200 View Record in ScopusGoogle Scholar
- [27] K. Hostanska, J. Melzer, A. Amon, R. Saller 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, 134 (2011), pp. 228-233 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- [28] E.V. Prokhorov, E.A. Tolstikova, A.V. Pedenko, E.N. Burelbol Immunological resistance state and effectiveness of acute respiratory virus infection (ARVI) complications prophylaxis and treatment in children Zdorovyie Ukrainy, 3 (88) (2004) http://www.health-ua.org/archives/health/560.html Google Scholar