

<sup>1</sup>В. ПОПОВИЧ, <sup>2</sup>І. КОШЕЛЬ, <sup>3</sup>Ю. ГАВРИЛЕНКО, <sup>4</sup>О. МАЛОФІЙЧУК,  
<sup>5</sup>Л. ПІЛЕЦЬКА, <sup>4</sup>Н. КАПУСТИНА, <sup>5</sup>В. НЕМІШ, <sup>2</sup>В. КУДЕРСЬКИЙ

**ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАТКОВОГО  
ПРИЗНАЧЕННЯ БІКЛОТИМОЛУ (ПРЕПАРАТ ГЕКСАСПРЕЙ) П  
ОРІВНЯНО ІЗ СИСТЕМНИМ ІБУПРОФЕНОМ У ПАЦІЄНТІВ  
ІЗ ГОСТРИМ НЕБАКТЕРІАЛЬНИМ ТОНЗИЛІТОМ:  
БАГАТОЦЕНТРОВЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ,  
ПОРІВНЯЛЬНЕ, ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ  
З ПАРАЛЕЛЬНИМИ ГРУПАМИ**

<sup>1</sup>*Каф. хірургії №1 Львівського медичного університету;*

<sup>2</sup>*Каф. оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї  
Івано-Франківського національного медичного університету;*

<sup>3</sup>*Каф. оториноларингології, дитячої оториноларингології та сурдології  
НУОЗУ ім. П.Л. Шупика;*

<sup>4</sup>*Отоларингологічне відділення Житомирської обласної клінічної лікарні  
ім. О.Ф. Гербачевського;*

<sup>5</sup>*Отоларингологічне відділення Івано-Франківської обласної  
дитячої клінічної лікарні*

Гострий тонзиліт (ГТ) визначається як раптова поява типових клінічних симптомів, до яких відносяться біль у горлі з або без порушеного ковтання, гіперемія, збільшення мигдаликів з можливою наявністю нальоту, збільшення лімфатичних вузлів шиї, лихоманка, загальна слабкість. ГТ є одним із найпоширеніших діагнозів у практиці первинної медичної допомоги. Захворювання щорічно спричиняє 19,1 амбулаторних візитів та 10,2 призначень антибіотиків на 1000 осіб віком 0-64 роки у США [1, 2].

До сьогодні немає жодного достовірного стандартного параметра для диференційного діагнозу між вірусним і бактеріальним тонзилітом. На підставі складного диференціювання між вірусною та бактеріальною етіологією запропоновано шкалу McIsaac або Centor, які оцінюють клінічні симптоми в балах. Оцінка 3-5 балів відповідно до Шкали McIsaac та більше 2 балів

згідно зі Шкалою Centor свідчить про високу ймовірність бактеріального тонзиліту, і тому для таких пацієнтів рекомендують додаткове тестування [3, 4]. Однак дослідження показують, що лікарі часто призначають антибіотики на клінічній основі, незалежно від результатів тестування, тому реальна поширеність стрептококової інфекції значно переоцінена [5, 6]. Антибіотики продовжують призначати, хоча більшість випадків ГТ мають вірусне походження. В зв'язку з цим тонзиліт є лідером в частоті необґрунтованого призначення антибіотиків [7, 8].

Однією з найбільш частих мотивацій призначення антибіотиків є біль у горлі. На сьогодні залишається незрозумілим, наскільки пацієнтам із цим симптомом антибіотики корисні. Показано, що оскільки вплив антибактеріальної терапії на біль в горлі є незначним, клініцисти повинні оцінювати,

чи є клінічно виправданим використання антибіотиків для досягнення цього ефекту, і чи є основна причина болю в горлі бактеріального походження [9-11]. В зв'язку з цим як альтернатива негайного призначення запропонована тактика відкладеного призначення антибіотиків [12].

Оскільки не було знайдено переконливих доказів того, що антибіотики полегшують больові відчуття, то згідно сучасних рекомендацій основною метою лікування має бути полегшення болю у горлі. Було проведено ряд досліджень, які демонструють різний рівень ефективності комблентарних, альтернативних лікарських засобів, топічних антисептиків і навіть стероїдів [13-15]. Однак їх ефективність, безпечність і доступність не підтвердили очікуваних сподівань, тому практично всі сучасні клінічні рекомендації стосовно менеджменту болю в горлі рекомендують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для місцевого та системного знеболення [16-18]. Результати метааналізів вказують на те, що і парацетамол і ібупрофен, як монотерапія є більш ефективними, ніж плацебо, у полегшенні болю в горлі у пацієнтів із ГТ. Однак великим недоліком є їх уповільнена дія та високий рівень побічних ефектів. Лікарям загальної практики рекомендується ретельно зважити потенційну користь НПЗП та їх можливу шкоду [19].

В зв'язку з цим з метою диференційованого підходу до знеболення було запропоновано візуально аналогову шкалу болю (ВАШ) [20, 21]. Вона використовується для оцінки інтенсивності болю за допомогою горизонтальної лінії довжиною 10 см, на якій пацієнт позначає рівень болю. При оцінці до 5 см біль визначається як слабкий або помірний і може бути використана монотерапія топічними препаратами [22]. При оцінці 6 і вище біль потребує комбінованої (топічна + системна) фармакотерапії.

Препарати для місцевого знеболення мають перевагу менших системних побічних ефектів, але все ще підлягають ретельному дослідженню. Тому в рамках зміни парадигми знеболення для пацієнтів з ГТ потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти роль комбінованої топічної терапії, особливо в контексті настання стійкого клі-

нічного ефекту, який співставимий із системними НПЗП, але з меншим ризиком небажаних побічних проявів. З цих позицій використання топічних препаратів із іншим, порівняно із НПЗП механізмом дії могло би бути цікавим.

Біклотимол – це молекула, що характеризується вираженою антисептичною ефективністю з очевидною протизапальною та знеболювальною дією [23]. Клінічні дослідження оцінювали біклотимол у спреї, які довели його ефективність для корекції болю в горлі, причому переважна більшість пацієнтів повідомили про «дуже добру» або «добру» ефективність, а дія мала швидкий початок ефекту та була тривалою. Переносимість була відмінною [24].

Однак в даний час є незначна доказова база застосування біклотимолу при гострому тонзиліті. Сукупність його властивостей дозволяє впливати практично на всі ланки патологічного процесу, що лежать в основі нозології, а хороший профіль безпеки порівняно із системними протизапальними засобами дозволяють розглядати біклотимол як можливий засіб додаткової терапії при лікуванні больового синдрому при гострому тонзиліті.

Разом з тим, найбільш валідні з точки зору відповідності GCP стандартам дослідження ефективності біклотимолу при ГТ не проводилися. Підтвердження його високої ефективності при лікуванні ГТ послужило б обґрунтуванням оптимізації схеми лікування даної нозології.

**Метою** дослідження була оцінка терапевтичної ефективності, безпеки, переносимості та переваги лікування ГТ із додатковим застосуванням спрею біклотимолу порівняно із системними НПЗП (ібупрофен) у пацієнтів, які отримують терапію згідно з клінічними рекомендаціями.

### **Матеріали та методи**

#### **Дизайн дослідження**

Багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, порівняльне, проспективне дослідження з паралельними групами було проведено у чотирьох амбулаторних установах України з січня по квітень 2025 р. Дослідження проводилося відповідно до стандартів GCP та з Гельсінської декларації.

*Реєстрація:* Етичний комітет Львівського медичного університету, протокол № 174 від 19 грудня 2024 р.

Дослідження було схвалено Комісією з етики у всіх дослідницьких центрах. Кожний пацієнт надав письмову згоду на участь у дослідженні.

#### **Учасники дослідження**

До дослідження було відібрано 131, рандомізовано 122 амбулаторних пацієнтів віком 18-60 років, у яких було діагностовано гострий не бактеріальний тонзиліт середньо-тяжкого чи тяжкого перебігу. Діагностичні та диференціально-діагностичні критерії оцінювалися, а лікування призначалося відповідно до рекомендацій, представлених у клінічних керівництвах [5, 9]. Клінічний діагноз ГТ виставлявся на підставі наявності типових симптомів: біль у горлі з або без порушеного ковтання, гіперемія, збільшення мигдаликів з можливою наявністю нальоту, збільшення лімфатичних вузлів шиї, лихоманка, загальна слабкість.

#### **Критерії включення:**

- пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 60 років, які перебувають на амбулаторному лікуванні;
- можливість початку лікування протягом 72 годин із моменту появи симптомів захворювання;
- оцінка болю 5-9 балів згідно візуально-аналогової шкали;
- готовність та здатність пацієнта виконувати вимоги протоколу дослідження;
- підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

#### **Критерії невключення:**

- наявність показань до госпіталізації, у тому числі тяжкий загальний стан;
- наявність показань до негайного початку системної антибіотикотерапії, в т.ч. супутні захворювання та/або ускладнення, що вимагають проведення антибіотикотерапії;
- пацієнти з групи ризику розвитку тяжких ускладнень, що мають клінічно значущі супутні захворювання серця, легень, нирок, печінки, нервово-м'язового апарату, онкологічні захворювання, імуносупресію, цукровий діабет;

- наявність гнійного, геморагічного та/або вираженого некротичного процесу в ротовій порожнині або глотці, включаючи лімфоїдне глоткове кільце;

- непереносимість або підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з досліджуваних препаратів;

- вагітні або ті, що бажають завагітніти, а також жінки, які годують груддю.

#### **Критерії виключення пацієнта із дослідження:**

- рішення пацієнта припинити участь у дослідженні та відкликання письмової поінформованої згоди;

- втрата контакту з пацієнтом;

- виникнення у пацієнта під час дослідження серйозних та/або непередбачених побічних явищ/реакцій;

- розвиток ускладнень основного захворювання, які, на думку лікаря, потребують виключення пацієнта із випробування;

- порушення пацієнтом процедур, передбачених Протоколом.

До основної групи рандомізовано 61 пацієнта, які отримували спрей бензидаміну гідрохлорид – 4 розпилення 4 рази на добу + спрей біклотимолу по 2 розпилення 3 рази на добу, не раніше ніж через 30 хв. після бензидаміну гідрохлориду.

До контрольної групи рандомізовано 61 пацієнта, які отримували спрей бензидаміну гідрохлорид – 4 розпилення 4 рази на добу + Ібупрофен (таблетки) у разовій дозі до 400 мг не більше 3 разів на добу.

При наявності показань пацієнтам призначалась додаткова аналгетична терапія, антибактеріальна терапія за методикою відкладеного призначення (через 24-36 год. спостереження: амоксицилін 500 мг 2 р/д per os).

До основної групи (n=61) увійшло 22 (36,1%) чоловіки та 39 (63,9%) жінок, до контрольної (n=61) – 21 (34,4%) чоловік та 40 (65,6%) жінок.

Пацієнти обох груп були співставимі за статтю, віком, клінічними проявами захворювання ( $p>0,05$ ).

#### **Лікування**

Всі пацієнти з моменту рандомізації отримували лікування, передбачене клініч-

ними рекомендаціями для лікування ГТ: щадна дієта, усунення факторів, що подразнюють слизову оболонку глотки (термічного, хімічного); бензидаміну гідрохлорид – 4 розпилення 4 рази на добу. Пацієнти контрольної групи додатково отримували таблетки Ібупрофен у разовій дозі до 400 мг не більше 3 разів на добу; пацієнти основної групи – спрей біклотимолу по 2 розпилення 3 рази на добу, не раніше ніж через 30 хв. після бензидаміну гідрохлориду.

Спрей біклотимолу (Гексаспрей) представляє собою спрей оромукозний, аерозольний флакон ємністю 30 г. 1 флакон містить біклотимолу 750 мг.

Назва та адреса виробника: Bouchard Recordati Laboratories, Parc Mechatronic, 03410, Saint-Victor, France.

Препарат зареєстрований в Україні. Тому склад, виготовлення, упаковка та маркування препарату відповідають принципам належної виробничої практики та чинним національним вимогам України. Детальний опис, що охоплює всі аспекти якості та безпеки Гексаспрей, є частиною відповідних характеристик продукту. В Україні затвердженими показаннями до застосування є: місцеве симптоматичне лікування інфекційних та запальних захворювань ротової по-

рожнини та носоглотки: ангіна, фарингіт, афтозний стоматит, гінгівіт, пародонтоз.

Для участі в дослідженні були залучені практикуючі спеціалісти оториноларингологи зі стажем роботи не менше 5 років.

### Оцінка результатів

Всі дані оцінювались на початку дослідження та протягом 10 діб (табл. 1).

Оцінку симптомів виконували лікарі та пацієнти. Лікарі в рамках кожного візиту оцінювали основні симптоми відповідно до шкали MSS: (0 – відсутній, 1 – незначно виражений, 2 – помірний, 3 – сильно/різко виражений): гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія, набряклість мигдаликів. Після оцінки вираженості симптомів визначалась сума балів.

Самооцінку вираженості симптомів щодня проводили пацієнти у щоденнику: оцінювали скарги (біль у спокої та при ковтанні, першіння, кашель) у балах за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (0-1 – відсутній, 2-4 – незначний, 5-7 – помірний, 8-9 – сильний, 10 – різко виражений) і також вираховували суму балів. Крім того, пацієнти відмічали необхідність використання додаткового лікування, наявність небажаних проявів.

Таблиця 1

Графік дослідження

| V1                                                                                         |        |        | V2     |        | V3     |        |        |        |        | V4      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| доба 0                                                                                     | доба 1 | доба 2 | доба 3 | доба 4 | доба 5 | доба 6 | доба 7 | доба 8 | доба 9 | доба 10 |
| <i>Основна група</i>                                                                       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |         |
| Базове лікування + спрей біклотимолу по 2 розпилення 3 рази на добу                        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |         |
| <i>Контрольна група</i>                                                                    |        |        |        |        |        |        |        |        |        |         |
| Базове лікування + таблетки Ібупрофен у разовій дозі до 400 мг не більше 3-х разів на добу |        |        |        |        |        |        |        |        |        |         |

Примітки:

V<sub>1</sub> – доба 0 – Скринінг, рандомізація, призначення лікування;

V<sub>2</sub> – доба 3±1 – Оцінка стану, призначення терапії, включаючи призначення антибіотиків;

V<sub>3</sub> – доба 5±1 – Оцінка стану, призначення терапії, включаючи призначення антибіотиків;

V<sub>4</sub> – доба 10±1 – Оцінка ефективності лікування, кінець лікування.

На візиті V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> лікарем оцінювався стан пацієнта згідно з критеріями оцінки та самооцінки та спільно з пацієнтом приймалось рішення відносно необхідності при-

значення антибактеріальної терапії. Тривалість спостереження для кожного пацієнта становила 10±1 добу. Головним критерієм ефективності було зменшення вираженості

симптомів захворювання, оцінених лікарем в балах відповідно до шкали MSS, на кожному візиті порівняно з 1-м візитом, динаміка самооцінки симптомів згідно ВАШ, необхідність і тривалість прийому НПЗП, частота призначень антибіотиків, частота виникнення небажаних проявів.

### **Розмір вибірки**

Клінічне дослідження розроблено для того, щоб отримати достовірний опис ефективності, безпеки, переносимості активного застосування *in vivo* спрею біклотимолу (препарат Гексаспрей) порівняно із системними НПЗП (ібупрофен) у пацієнтів із ГТ. Залежно від даних проведено кілька пробних описових і статистичних оцінок, отже біометрична оцінка розміру вибірки не потрібна. Однак, щоб гарантувати достатній розмір вибірки для аналізів отриманих даних, обраний розмір вибірки  $N = 122$ . Пацієнти сортувалися у співвідношенні 1:1.

### **Рандомізація**

Клінічна частина рандомізованого дослідження – відкрита, без процедури засліплення. Суб'єкти з симптомами ГТ випадково призначались на один з двох можливих методів лікування відповідно до базового списку рандомізації. Рандомізація виконувалася з використанням програмного забезпечення [StatSoft – генератор випадкових чисел].

### **Статистичні методи**

Для аналізу однорідності груп використовувалися методи описової статистики для опису вихідного стану основної та контрольної групи (для кількісних параметрів –  $n$ , середнє арифметичне ( $M$ ), медіана, стандартне відхилення ( $\pm SD$ ), мінімальні та максимальні значення; для якісних параметрів – частота та частка у %). Перевірка нормальності розподілу даних у групах проводилася для кількісних параметрів за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Якщо дані в групах показували нормальний розподіл за певними параметрами, групи порівнювали за цими параметрами за допомогою тесту Стюдента для незалежних вибірок. В іншому випадку (якщо розподіл даних відрізнявся від нормального), порівняння груп прово-

дилося за тестом Манна-Вітні. Для категоріальних параметрів групи порівнювали за допомогою тесту  $\chi^2$  Пірсона або точного тесту Фішера.

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

Аналіз динаміки зазначених параметрів у кожній групі проводився за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) за такою схемою: фактор «Візит» є фіксованим (рівні: візит 1... візит  $n$ ); фактор «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 тестованих параметрів проводилося за різницями  $dTi = (TV_{\text{візит } n} - TV_{\text{візит } 1})$  оцінюваних параметрів за допомогою тесту Манна-Вітні. Рівень довіри для тесту Шапіро-Вілکا приймався рівним 0,01, а для решти критеріїв – рівним 0,05.

Аналіз проводився в програмному середовищі IBM SPSS 22.0.

### **Результати**

#### **Обстежені пацієнти**

Для участі у дослідженні пройшли скринінг 131, рандомізовано 122 амбулаторних пацієнтів віком 18-60 років (рис. 1).

Зі 131 відібраного пацієнта 9 (6,87%) не включено до дослідження. Причиною була невідповідність критеріям включення до дослідження: легкий біль в горлі (менше 5 балів згідно ВАШ) ( $n=6$ ) та небажання пацієнта виконувати вимоги протоколу ( $n=3$ ). Всі 122 пацієнта, що залишилися, були рандомізовані або до основної групи:  $n=61$ , або до контрольної групи:  $n=61$ . Всі 122 пацієнта (100%) пройшли необхідні процедури відповідно до протоколу дослідження і були включені до аналізу результатів.

У табл. 2 представлено розподіл пацієнтів обох груп за статтю: в основній групі з 61 пацієнтів було 26 (33,3%) чоловіків та 52 (66,7%) жінок, у контрольній з 77 пацієнтів – 23 (29,8%) чоловіки та 54 (70,2%) жінок.

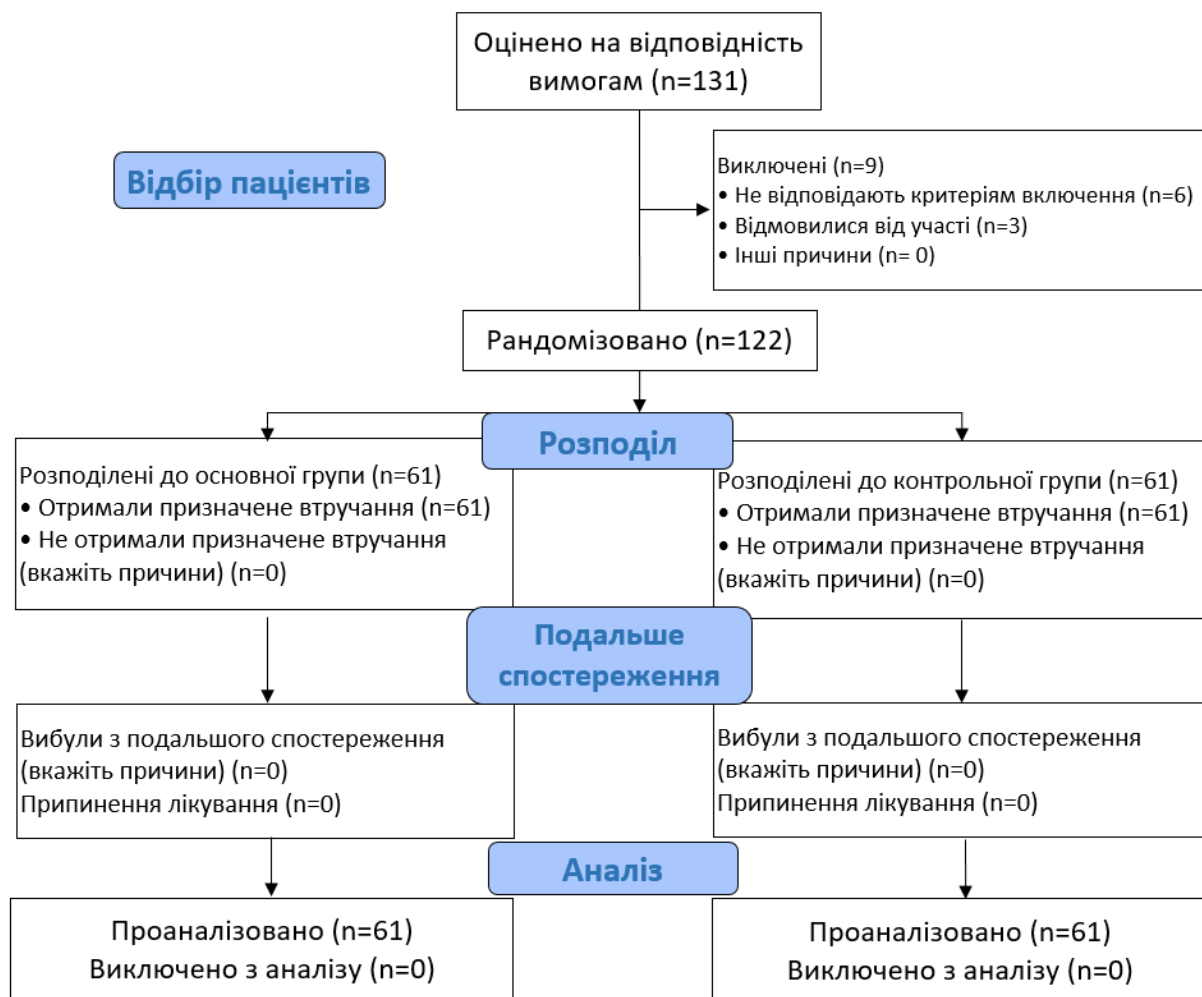


Рис. 1. Пацієнти, включені у скринінг та рандомізацію.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за статтю

| Група                          | Чоловіки |      | Жінки |      | Усього |       |
|--------------------------------|----------|------|-------|------|--------|-------|
|                                | п        | %    | п     | %    | п      | %     |
| Основна                        | 22       | 36,1 | 39    | 63,9 | 61     | 100,0 |
| Контрольна                     | 21       | 34,4 | 40    | 65,6 | 61     | 100,0 |
| $\chi^2 = 0,036$<br>$p = 0,85$ |          |      |       |      |        |       |

Загалом за статевою ознакою групи були сформовані статистично однорідними.

У табл. 3 подано розподіл пацієнтів обох груп за віком: середній вік пацієнтів основної групи становив  $35,56 \pm 10,50$  років, контрольної –  $35,16 \pm 10,97$ . За критерієм

«вік» групи були сформовані статистично однорідними.

У цілому істотних відмінностей за демографічними характеристиками між пацієнтами у основній групі та групі контролю на вихідній точці (доба 1) не відмічалось.

Таблиця 3

## Розподіл пацієнтів за віком

| Показник   | Група      | Статистичні показники |             |            |                    |
|------------|------------|-----------------------|-------------|------------|--------------------|
|            |            | n                     | M±SD        | p-значення | Однорідність груп* |
| Вік (роки) | Основна    | 61                    | 35,56±10,50 | 0,727      | Однорідні          |
|            | Контрольна | 61                    | 35,16±10,97 |            |                    |

\* Висновок зроблений за рівня значимості 0,05

**Результати та оцінка**

В дослідженні типові клінічні симптоми ГТ поділялись на такі, що оцінювались лікарем, та такі, що оцінювались самими пацієнтами. Лікарем оцінювалась гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія, набряк мигдаликів відповідно до шкали MSS від 0 до 3 балів для кожного симптому, після чого визначалась сума балів. Істотних відмінностей

по виразності основних симптомів ГТ згідно оцінки лікарем між основною та контрольною групами на вихідній точці (V1) не зазначалося ( $p>0,05$ ).

У табл. 4 представлена динаміка вираженості основних симптомів, що оцінюються лікарем від 0 до 3 балів, та ступінь їх регресії в процесі лікування у пацієнтів основної та контрольної груп.

Таблиця 4

## Аналіз динаміки регресії симптомів, оцінюваних лікарем

| Симптоми                 | Візит | Групи                 |              |            |                   |              |            |
|--------------------------|-------|-----------------------|--------------|------------|-------------------|--------------|------------|
|                          |       | основна (n=61)        |              |            | контрольна (n=61) |              |            |
|                          |       | Статистичні показники |              |            |                   |              |            |
|                          |       | M±SD                  | Регресія (%) | p-значення | M±SD              | Регресія (%) | p-значення |
| Гіперемія задньої стінки | V1    | 2,70±0,49             | -            | -          | 2,28±0,73         | -            | -          |
|                          | V2    | 2,10±0,77             | -22,2        | 0,047      | 1,89±0,78         | -17,1        | 0,296      |
|                          | V3    | 0,69±0,70             | -67,1        | <0,001*    | 0,80±0,81         | -57,7        | <0,001*    |
|                          | V4    | 0,13±0,39             | -81,2        | <0,001*    | 0,15±0,36         | -81,3        | <0,001*    |
| Гіперемія мигдаликів     | V1    | 2,46±0,70             | -            | -          | 2,48±0,86         | -            | -          |
|                          | V2    | 1,82±0,81             | -26,0        | 0,039*     | 1,67±0,85         | -19,7        | 0,202      |
|                          | V3    | 0,46±0,59             | -74,7        | <0,001*    | 0,52±0,67         | -68,9        | <0,001*    |
|                          | V4    | 0,08±0,28             | -82,6        | <0,001*    | 0,08±0,33         | -84,6        | <0,001*    |
| Набряк мигдаликів        | V1    | 1,84±1,05             | -            | -          | 1,89±1,10         | -            | =          |
|                          | V2    | 1,23±1,02             | -33,2        | 0,009*     | 1,49±0,94         | -21,2        | 0,279      |
|                          | V3    | 0,25±0,47             | -79,7        | <0,001*    | 0,34±0,54         | -77,2        | <0,001*    |
|                          | V4    | 0,02±0,13             | -92,0        | <0,001*    | 0,05±0,22         | -85,3        | <0,001*    |
| Сума балів               | V1    | 7,00±2,02             | -            | -          | 6,23±2,32         | -            | -          |
|                          | V2    | 5,10±2,26             | -27,1        | 0,002*     | 5,03±2,17         | -19,3        | 0,056      |
|                          | V3    | 1,39±1,48             | -72,7        | <0,001*    | 1,67±1,74         | -66,8        | <0,001*    |
|                          | V4    | 0,23±0,64             | -83,5        | <0,001*    | 0,30±0,78         | -82,0        | <0,001*    |

M±SD – середнє арифметичне ± стандартне відхилення  
\* Статистично значущі відмінності між групами (висновок зроблено при рівні значущості 0,05)

При оцінці лікарем симптому «гіперемія задньої стінки глотки» обидві групи продемонстрували порівняні за динамікою регресії показники на V2 порівняно із V1: -22,2% для основної групи і -17,1% – для контрольної. У основній групі відмічалась достовірно краща регресія симптому ( $p=0,047$ ), але практично на межі достовірності. На V3 та V4 обидві групи продемонстрували порівняні показники динаміки регресії симптому порівняно із V1, які були статистично достовірними ( $p < 0,01$ ).

Інтенсивність симптому «гіперемія мигдаликів» також зменшувалась починаючи із V2, порівняно із V1 у пацієнтів обох груп. Але на V2 регресія симптому в основній групі була достовірно кращою: -26,0% ( $p=0,039$ ) порівняно із контрольною: -19,7% ( $p=0,202$ ). На всіх наступних візитах спостерігалась достовірна різниця регресії симптому порівняно із V1 як у пацієнтів основної, так і контрольної групи. На V3 – регресія -74,4% в основній групі та -68,9% – в контрольній ( $p < 0,01$ ). На V4 також спостерігалась достовірна різниця регресії симптому порівняно із V1 у пацієнтів основної та контрольної груп:  $0,08 \pm 0,28$  бали (-82,6%) проти  $0,08 \pm 0,33$  балів (-84,6%) ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Вираженість симптому «набряк мигдаликів» була порівнюваною між групами на V1. На всіх наступних візитах спостерігалась регресія симптому у пацієнтів основної та контрольної групи: на V2 регресія симптому була -33,2% в основній та -21,2% – в контрольній групі. Однак на V2 різниця в регресії порівняно з V1 у пацієнтів основної групи була достовірною ( $p=0,009$ ), а в контрольній – недостовірною ( $p=0,279$ ). На V3 в основній групі інтенсивність симптому складала  $0,25 \pm 0,47$  бали, регресія – -79,7% проти  $0,34 \pm 0,54$  балів і -77,2% регресії в контрольній ( $p < 0,001$  в обох групах). На V4 також відмічалась достовірна різниця регресії симптому у пацієнтів основної та контрольної груп: -92,9% проти -85,3% ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Сумарна оцінка балів на V1 була співставимою в групах і складала  $7,00 \pm 2,02$  балів в основній та  $6,23 \pm 2,32$  в контрольній, що характеризувало перебіг захворювання у пацієнтів обох груп як середньо-тяжкий/

тяжкий. Інтенсивність показника сумарної оцінки та динаміка його регресії на V2 порівняно із V1 у пацієнтів основної групи була достовірною ( $p=0,002$ ), на відміну від відсутності достовірного покращення в контрольній групі ( $p=0,056$ ), але показник знаходився на межі прийняття рішення. На V3 регресія сумарного балу порівняно із V1 складала -72,7% в основній групі та -66,8% – в контрольній. На вказаному візиті різниця у групах була достовірною ( $p < 0,01$ ). На V4 регресія симптому була співставимою в групах, різниця достовірна ( $p < 0,01$ ) (табл. 4).

Таким чином, на 3-ю добу лікування (V2) у пацієнтів обох груп відмічалась регресія симптомів ГТ, однак за всіма показниками: «Гіперемія задньої стінки глотки», «Гіперемія, набряк мигдаликів», «Сума балів» відмічалась достовірно краща регресія симптомів в основній групі. На 5-у добу лікування (V3) та на момент завершення спостереження (V4) динаміка зниження вираженості локальних симптомів тонзиліту була співставимою в групах. З наведених даних видно, що в основній групі статистично значиме зниження вираженості показників відбувалося на одну добу раніше.

Згідно вимог протоколу, пацієнти щодня проводили самооцінку вираженості суб'єктивних симптомів тонзиліту: біль у горлі в спокої та при ковтанні, першіння, кашель у балах за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою, після цього вираховувалась сума балів. У табл. 5 представлено динаміку самооцінки пацієнтами згідно 10-бальної ВАШ основних симптомів та ступінь їх регресії в процесі лікування у пацієнтів основної та контрольної груп.

При аналізі динаміки самооцінки пацієнтом симптому «біль в горлі при ковтанні» в перші дні лікування спостерігалась співставима регресія симптому відносно D1 у пацієнтів основної і контрольної груп: на D2 -9,5% ( $p = 0,979$  порівняно з D1) проти -4,2% ( $p = 1,000$  порівняно з D1), на D3 -21,6% ( $p = 0,165$  порівняно з D1) проти -15,0% ( $p = 1,000$  порівняно з D1). В обох групах не спостерігається статистично значимого зниження вираженості симптому, однак у пацієнтів основної відмічається краща тенденція регресії болю. Починаючи



з D4 регресія симптомів була співставима в обох групах і відмічалось статистично зна-

чимо зниження вираженості симптому відносно D1 ( $p \leq 0,05$  всі дні) (табл. 5).

Таблиця 5

Порівняльний аналіз динаміки регресії симптомів згідно самооцінки пацієнтом

| Симптом           | Доба | Групи                 |              |         |                   |              |         |
|-------------------|------|-----------------------|--------------|---------|-------------------|--------------|---------|
|                   |      | основна (n=61)        |              |         | контрольна (n=61) |              |         |
|                   |      | Статистичні показники |              |         |                   |              |         |
|                   |      | M±SD                  | Регресія (%) | p-value | M±SD              | Регресія (%) | p-value |
| 1                 | 2    | 3                     | 4            | 5       | 6                 | 7            | 8       |
| Біль при ковтанні | D 1  | 7,23±1,88             | -            |         | 6,13±2,46         | -            |         |
|                   | D 2  | 6,54±1,92             | -9,5         | 0,979   | 5,87±2,36         | -4,2         | 1,000   |
|                   | D 3  | 5,67±2,05             | -21,6        | 0,165   | 5,21±2,41         | -15,0        | 1,000   |
|                   | D 4  | 4,67±2,26             | -35,4        | <0,001* | 4,05±2,31         | -33,9        | 0,005*  |
|                   | D 5  | 3,53±2,20             | -51,2        | <0,001* | 2,98±2,26         | -51,4        | <0,001* |
|                   | D 6  | 2,62±2,11             | -63,8        | <0,001* | 2,23±2,10         | -63,6        | <0,001* |
|                   | D 7  | 1,61±1,76             | -77,7        | <0,001* | 1,34±1,76         | -78,1        | <0,001* |
|                   | D 8  | 0,93±1,40             | -87,1        | <0,001* | 0,62±1,21         | -89,9        | <0,001* |
|                   | D 9  | 0,41±0,92             | -94,3        | <0,001* | 0,25±0,79         | -95,9        | <0,001* |
|                   | D 10 | 0,25±0,81             | -96,5        | <0,001* | 0,13±0,53         | -97,9        | <0,001* |
| Біль в спокої     | D 1  | 6,28±1,81             | -            |         | 6,17±2,53         | -            |         |
|                   | D 2  | 5,74±1,70             | -8,6         | 0,999   | 5,56±2,35         | -5,6         | 1,000   |
|                   | D 3  | 4,95±1,79             | -21,2        | 0,573   | 4,53±2,41         | -18,7        | 1,000   |
|                   | D 4  | 4,02±2,00             | -36,0        | 0,002*  | 3,62±2,37         | -35,0        | 0,012*  |
|                   | D 5  | 2,85±1,95             | -54,6        | <0,001* | 2,56±2,16         | -54,0        | <0,001* |
|                   | D 6  | 2,03±1,86             | -67,7        | <0,001* | 1,64±1,84         | -70,6        | <0,001* |
|                   | D 7  | 1,16±1,47             | -81,5        | <0,001* | 1,10±1,52         | -80,3        | <0,001* |
|                   | D 8  | 0,56±1,10             | -91,1        | <0,001* | 0,52±1,13         | -90,7        | <0,001* |
|                   | D 9  | 0,26±0,81             | -95,9        | <0,001* | 0,18±0,62         | -96,8        | <0,001* |
|                   | D 10 | 0,16±0,61             | -97,5        | <0,001* | 0,07±0,40         | -98,7        | <0,001* |
| Першіння          | D 1  | 5,49±1,98             | -            |         | 5,26±2,55         | -            |         |
|                   | D 2  | 4,89±1,97             | -10,9        | 0,998   | 4,82±2,37         | -8,4         | 1,000   |
|                   | D 3  | 4,29±1,97             | -21,9        | 0,854   | 4,37±2,27         | -16,9        | 1,000   |
|                   | D 4  | 3,02±2,04             | -45,0        | <0,001* | 3,57±2,28         | -32,1        | 0,128   |
|                   | D 5  | 2,07±1,98             | -62,3        | <0,001* | 2,67±2,27         | -49,2        | <0,001* |
|                   | D 6  | 1,38±1,68             | -74,9        | <0,001* | 1,92±2,02         | -63,5        | <0,001* |
|                   | D 7  | 0,75±1,22             | -86,3        | <0,001* | 1,33±1,59         | -74,7        | <0,001* |
|                   | D 8  | 0,39±0,94             | -92,9        | <0,001* | 0,75±1,29         | -85,7        | <0,001* |
|                   | D 9  | 0,25±0,75             | -95,4        | <0,001* | 0,39±0,97         | -92,6        | <0,001* |
|                   | D 10 | 0,10±0,47             | -98,2        | <0,001* | 0,26±0,77         | -95,1        | <0,001* |
| Кашель            | D 1  | 4,31±2,18             | -            |         | 4,61±2,4          |              |         |
|                   | D 2  | 3,76±2,03             | -12,8        | 0,993   | 4,32±2,33         | -6,3         | 1,000   |
|                   | D 3  | 3,24±2,11             | -24,8        | 0,477   | 3,85±2,33         | -16,5        | 1,000   |
|                   | D 4  | 2,21±1,83             | -48,7        | <0,001* | 2,84±2,26         | -38,4        | 0,009*  |
|                   | D 5  | 1,48±1,62             | -65,7        | <0,001* | 2,03±2,05         | -56,0        | <0,001* |
|                   | D 6  | 0,93±1,36             | -78,4        | <0,001* | 1,33±1,57         | -71,1        | <0,001* |
|                   | D 7  | 0,44±0,81             | -89,8        | <0,001* | 0,87±1,34         | -81,1        | <0,001* |
|                   | D 8  | 0,23±0,59             | -94,7        | <0,001* | 0,48±0,94         | -89,6        | <0,001* |
|                   | D 9  | 0,11±0,37             | -97,4        | <0,001* | 0,28±0,76         | -93,9        | <0,001* |
|                   | D 10 | 0,03±0,18             | -99,3        | <0,001* | 0,21±0,66         | -95,4        | <0,001* |

| 1          | 2    | 3          | 4     | 5       | 6          | 7     | 8       |
|------------|------|------------|-------|---------|------------|-------|---------|
| Сума балів | D 1  | 23,26±6,86 | -     |         | 21,48±8,68 | -     |         |
|            | D 2  | 20,74±6,52 | -10,8 | 0,957   | 20,11±8,24 | -6,4  | 1,000   |
|            | D 3  | 17,95±6,78 | -22,8 | 0,123   | 17,76±8,03 | -17,3 | 1,000   |
|            | D 4  | 13,97±7,26 | -39,9 | <0,001* | 14,21±7,96 | -33,8 | 0,012*  |
|            | D 5  | 9,90±6,92  | -57,4 | <0,001* | 10,26±7,64 | -52,2 | <0,001* |
|            | D 6  | 6,97±6,30  | -70,0 | <0,001* | 7,11±6,61  | -66,9 | <0,001* |
|            | D 7  | 3,97±4,53  | -82,9 | <0,001* | 4,62±5,34  | -78,5 | <0,001* |
|            | D 8  | 2,11±3,50  | -90,9 | <0,001* | 2,38±3,67  | -88,9 | <0,001* |
|            | D 9  | 1,03±2,48  | -95,6 | <0,001* | 1,13±2,45  | -94,7 | <0,001* |
|            | D 10 | 0,54±1,96  | -97,7 | <0,001* | 0,67±1,87  | -96,9 | <0,001* |

M±SD – середнє арифметичне ± стандартне відхилення

\* Статистично значущі відмінності між групами (висновок зроблено при рівні значущості 0,05)

Динаміка самооцінки пацієнтом симптому «біль в горлі в спокої» на D2 відносно D1 була співставима в основній та контрольній групах, відповідно: -8,6% ( $p < 0,999$  порівняно з D1) проти -5,6% ( $p < 1,000$  порівняно з D1). На D3 регресія була більш вираженою: -21,2% ( $p = 0,573$  порівняно з D1) проти -18,7% ( $p = 1,000$  порівняно з D1), але не достовірною. Починаючи з D4 і весь наступний термін спостереження швидкість регресії була достовірно значима як в основній, так і в контрольній групі ( $p \leq 0,05$ ).

Інтенсивність регресії симптому «Першіння» була порівнюваною в групах від D1 до D3, але достовірність порівняно з D1 була відсутня. На D4 в основній групі спостерігалась достовірна різниця порівняно із D1: -45,0% ( $p < 0,001$  порівняно з D1). В контрольній групі регресія складала -32,1% ( $p = 0,128$  порівняно з D1), що було недостовірним. Починаючи з D5 і до завершення спостереження швидкість регресії першіння була достовірною в обох групах ( $p \leq 0,05$ ).

Динаміка самооцінки симптому «Кашель» була співставимою на D2, мала тенденцію до кращої регресії на D3 у пацієнтів основної групи, але за межами достовірності: -24,8% ( $p = 0,477$  порівняно з D1), контрольної -16,5% ( $p = 1,000$  порівняно з D1). Показники достовірної різниці в регресії симптому появляються на D 4 і зберігаються до D 10 ( $p \leq 0,05$  весь термін спостереження) (табл. 5).

При самооцінці динаміки «Сума балів» на D2 відмічалась регресія -10,8% в основній групі та -6,4% в контрольній, на

D3 в основній групі регресія -22,8% проти -17,3% в контрольній. На цих контрольних точках відсутня достовірна різниця із D1 у пацієнтів обох груп ( $p > 0,05$ ). Починаючи із D4 до D10 самооцінка пацієнтами закладеності носа та динаміка його регресії були співставимі в групах ( $p \leq 0,01$  протягом всіх днів спостереження) (табл. 5).

Таким чином, у пацієнтів обох груп відмічалась співставима по динаміці регресії симптомів «біль в горлі при ковтанні», «біль в горлі в спокої», «кашель» і «сума балів», яка на 4-у добу лікування (D4) мала достовірну різницю порівняно із D1. В контрольній групі статистично значиме зниження вираженості симптому «першіння в горлі» відбувалося на 1 добу пізніше.

Непрямим показником ступеню тяжкості перебігу та ефективності лікування є необхідність використання нестероїдних протизапальних препаратів. У відповідності до дизайну дослідження всім пацієнтам контрольної групи системний нестероїдний протизапальний препарат призначався на V1 (D1), пацієнтам основної групи – тільки на вимогу. Нами проведено порівняння груп за результатами прийому НПЗП за допомогою точного критерію Фішера за рівня значущості 0,05 (рис. 2). Враховувалась доба останнього прийому препарату.

Як видно з наведених даних, на 1-у добу лікування (D1) тільки 11,5% пацієнтів основної групи потребували додаткового до місцевої терапії системного знеболення. На 2-у добу лікування (D2) частина пацієнтів в обох групах відмовилась від системної те-

рапії НПЗП: до 77% в контрольній і до 8,2% в основній (різниця достовірна,  $p<0,05$ ). Достовірна різниця у прийомі системних НПЗП між пацієнтами основної та контрольної групи відзначалась по 7-у добу лікування ( $p<0,05$ ).

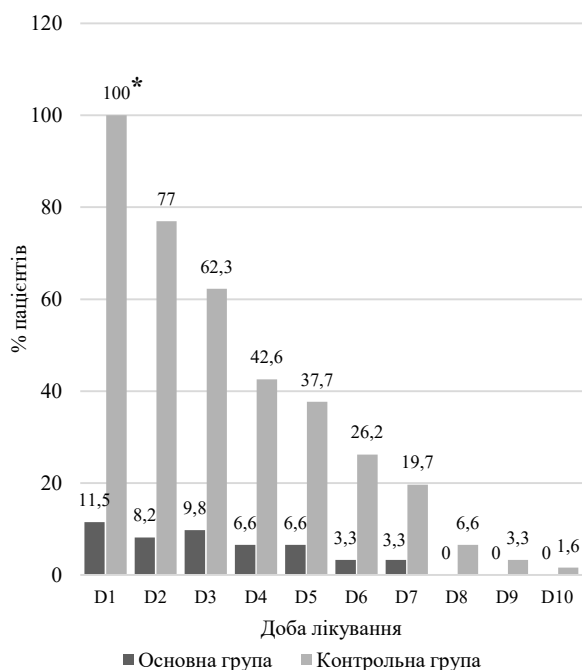


Рис. 2. Динаміка прийому системного НПЗП у групах.

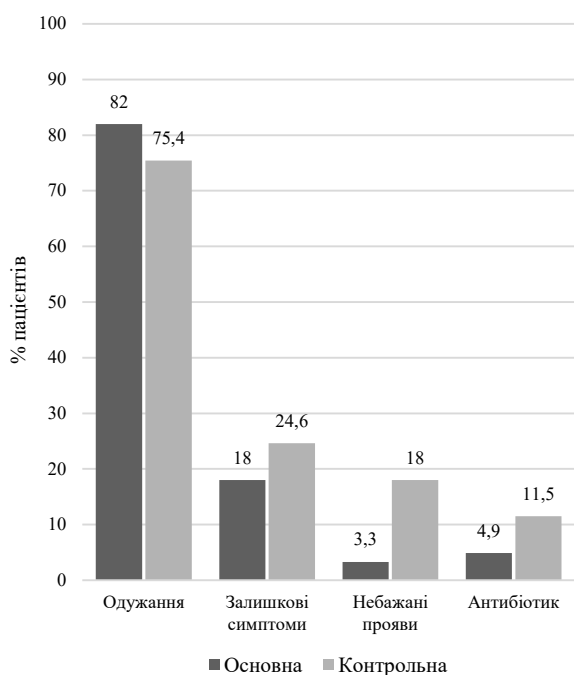


Рис. 3. Порівняльний аналіз результатів лікування.

Нами проведено співставлення між групами параметрів, що характеризують ефективність лікування пацієнтів. Аналіз даних проводився на V4 (рис. 3). З 61 пацієнта основної групи одужало 50 (82,0%), з 61 пацієнта контрольної одужало 46 (75,4%). Залишкові симптоми ГТ відмічали 11 (18,0%) пацієнтів основної та 15 (24,6%) – контрольної групи. Різниця між групами в обох випадках не значуща ( $p=0,508$ ), що свідчить про відсутність достовірної різниці в результатах лікування ( $p>0,05$ ).

Згідно з дизайном дослідження на контрольному візиті V2 проводилась комплексна оцінка стану пацієнта і приймалось рішення про необхідність призначення антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія за методикою відкладеного призначення призначена 3 (4,9%) пацієнтам із 61 в основній групі. В контрольній групі антибіотик призначений 7 (11,5%) пацієнтам. Відзначається відсутність достовірної різниці у призначенні антибіотика між пацієнтами основної та контрольної груп ( $p=0,32$ ;  $>0,05$ ) (рис. 3).

### Безпека та переносимість

Аналіз результатів оцінки переносимості призначення спрею біклотимолу показав, що лікування було добре переносимим у всіх випадках. У процесі лікування жодних побічних ефектів, описаних в інструкції, не було зареєстровано у жодного пацієнта. При призначенні ібупрофену відмічались побічні реакції, що згідно інструкції спостерігаються при застосуванні ібупрофену у безрецептурних дозах при короткотривалому застосуванні: порушення апетиту, нудота, блювання, відчуття дискомфорту в епігастрії та інші. Зареєстровані побічні прояви відносились до легких і в жодному випадку не були підставою для відміни лікування і виведення пацієнта із дослідження. Небажані прояви зареєстровані у 2 (3,3%) пацієнтів основної групи та у 11 (18,0%) контрольної. Різниця по кількості небажаних проявів була достовірною ( $p=0,016$ ) (рис. 3).

### Обговорення

Типовими скаргами у пацієнтів з ГТ є біль у горлі в спокої і при ковтанні, першін-

ня, кашель, а до місцевих об'єктивних симптомів відносяться гіперемія, набряк мигдаликів і задньої стінки глотки, збільшення лімфатичних вузлів ший, лихоманка, загальна слабкість [1, 2]. Біль у горлі є однією із найбільш частих мотивацій призначення антибіотиків, часто необґрунтованого [7, 8]. Оскільки не було знайдено переконливих доказів того, що антибіотики полегшують больові відчуття, сучасні рекомендації стосовно менеджменту болю в горлі рекомендують нестероїдні протизапальні препарати для місцевого та системного знеболення [16-18]. Однак великим недоліком засобів системної дії є їх уповільнена дія та високий рівень побічних ефектів [19]. Препарати для місцевого знеболення мають перевагу менших системних побічних ефектів, але все ще підлягають ретельному дослідженню. У зв'язку з цим назріла необхідність проведення валідних з погляду відповідності GCP – стандартам досліджень ефективності топічних засобів, зокрема спрею біклотимолу при лікуванні гострого тонзиліту як в контексті ефективності, так і безпеки.

Згідно дизайну, в дослідження включалися пацієнти з симптомами ГТ і оцінкою болю середньо-тяжкого чи тяжкого ступеню (ВАШ 5 і більше), тому всі вони мали потенційні показання до призначення комбінованої протибольової терапії, яка після рандомізації у пацієнтів контрольної групи призначалась комбінацією топічного бензидаміну гідрохлориду та системного ібупрофену, а в основній – комбінацією двох топічних препаратів: бензидаміну гідрохлориду і біклотимолу.

В дослідженні показано, що додаткове до стандартної терапії бензидаміном застосування топічного біклотимолу чи системного ібупрофену має доведений клінічний ефект. Пацієнти в основній та контрольній групах продемонстрували клінічно значиме зменшення вираженості основних об'єктивних симптомів, що оцінюються лікарем (гіперемія задньої стінки глотки, гіперемія, набряк мигдаликів, а також їх сумарної оцінки) уже в перші дні спостереження.

На 3-ю добу лікування (V2) у пацієнтів обох груп відмічалась регресія симптомів ГТ, однак в основній групі відмічалась

достовірно краща регресія симптомів за всіма показниками: «Гіперемія задньої стінки глотки» «Гіперемія, набряк мигдаликів», «Сума балів». На 5-у добу лікування (V3) та на момент завершення спостереження (V4) динаміка зниження вираженості локальних симптомів тонзиліту була співставимою в групах. З наведених даних видно, що в основній групі статистично значиме зниження вираженості показників відбувалося на одну добу раніше.

У дослідженні вивчалась динаміка самооцінки вираженості суб'єктивних симптомів тонзиліту: біль у горлі в спокої та при ковтанні, першіння, кашель, оцінених у балах за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою і після цього вираховувалась сума балів.

У пацієнтів обох груп відмічалась співставима за динамікою регресія симптомів «біль в горлі при ковтанні», «біль в горлі в спокої», «кашель» і «сума балів», яка на 4-у добу лікування (D4) мала достовірну різницю порівняно із D1 в обох групах. Динаміка регресії симптому «першіння» у пацієнтів контрольної групи була менш вираженою порівняно із основною групою: статистично значиме зниження вираженості симптому «першіння в горлі» відбувалося на одну добу пізніше (D%).

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють достовірне покращення об'єктивних проявів ГТ, що оцінювались лікарем на V2 у пацієнтів основної групи порівняно із контрольною. При самооцінці симптомів 4-а доба лікування (D4) показала співставимі (за винятком першіння) результати як при додатковому призначенні топічного біклотимолу, так і системного ібупрофену. Симптом «першіння» мав достовірну регресію на добу пізніше у пацієнтів контрольної групи порівняно із основною. Отримані дані стосовно співставимої ефективності лікування в обох групах корелюють з результатами опублікованих досліджень, які вказують на те, що ібупрофен, бензидамін та біклотимол є ефективними в якості монотерапії у зменшенні болю і запалення у пацієнтів з ГТ [16, 17, 24]. Краща ефективність додаткового призначення топічного біклотимолу у перші дні лікування пояснюється тим, що одним із

недоліків системних засобів, порівняно із топічними, є їх уповільнена дія [19].

Нами проведено порівняння груп по прийому системних НПЗП. Враховувалася доба останнього прийому препарату. Відзначено достовірну різницю у прийомі системних НПЗП між основною та контрольною групами з 1-ї по 7-у добу лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із вираженим больовим синдромом навіть на фоні протибольової терапії може виникнути необхідність додаткового прийому знеболюючих засобів. Аналіз необхідності додаткового знеболення показав, що така терапія була необхідна у 6 пацієнтів (9,8%) основної групи та 3 (4,9%) – контрольної. Різниця недостовірною ( $p = 0,491$ ), що свідчить про співставиму ефективність біклотимолу порівняно з ібупрофеном.

Таким чином, важливий і цікавий висновок проведеного дослідження полягає в тому, що внаслідок вираженої регресії типових симптомів ГТ, в першу чергу болю в горлі, при додатковому призначенні біклотимолу, пацієнти в основній групі використовували достовірно менше системних НПЗП.

Важливим критерієм ефективності лікування є порівняльний аналіз результатів у кінцевій точці дослідження. На V4 в основній і контрольній групах відмічалась співставима кількість пацієнтів із клінічним одужанням – 82,0% проти 75,4% і наявністю залишкових симптомів – 18,0% в основній та 24,6% – в контрольній групі. Результати свідчать про відсутність достовірної різниці в результатах лікування ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що додаткове призначення біклотимолу демонструє співставиму із системним ібупрофеном знеболюючу і протизапальну ефективність при ГТ.

Як відомо, ГТ є патологією, яка входить в число лідерів по необґрунтованому призначенню антибактеріальних препаратів. Як варіант вирішення проблеми була запропонована тактика відкладеної антибактеріальної терапії, а основною умовою її забезпечення є боротьба з болем [11, 12]. Тому призначення антибіотиків може бути додатковим критерієм ефективності лікування. Антибактеріальна терапія призначалась 3

(4,9%) пацієнтам із 61 в основній групі. В контрольній групі антибіотик призначений 7 (11,5%) пацієнтам. Відзначено відсутність достовірної різниці у прийомі антибіотика між пацієнтами основної та контрольної групи ( $p = 0,32$ ,  $> 0,05$ ).

Відомо, що суттєвим недоліком системних нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ібупрофен, є високий рівень побічних ефектів, найчастіше гастроентерологічних. У дослідженні небажані прояви були зареєстровані у 2 (3,3%) пацієнтів основної групи та у 11 (18,0%) – контрольної. Різниця в 5,4 рази по кількості небажаних проявів була достовірною ( $p = 0,016$ ).

Отримані нами дані співпадають із даними літературних джерел стосовно того, що при високій знеболюючій та протизапальній активності системних препаратів, великим недоліком є високий рівень побічних ефектів [19].

Таким чином, при 10-добовому періоді спостереження у пацієнтів основної та контрольної груп на фоні додаткового до бензидаміну призначення топічної терапії біклотимолом, чи системного ібупрофену, спостерігалась виражена регресія симптомів гострого тонзиліту, що дозволяє оцінити динаміку захворювання як «достовірно позитивну». Зменшення вираженості симптомів при використанні топічної комбінації бензидаміну і біклотимолу корелює з динамікою їх регресії при призначенні бензидаміну і системного ібупрофену. Співставима з системним препаратом знеболююча і протизапальна ефективність топічного біклотимолу супроводжується достовірно меншою кількістю побічних ефектів.

Ефективність біклотимолу, показана в цьому дослідженні, в цілому підтверджує результати більш ранніх досліджень із залученням пацієнтів з інфекціями глотки [24]. Однак його сильною стороною є встановлений згідно з прийнятими критеріями діагноз гострого тонзиліту. Гомогенна по діагнозу та клінічних проявах група рандомізованих пацієнтів дозволила зробити обґрунтовані висновки щодо оцінки загального результату лікування. Число пацієнтів, які відповіли на лікування в групі, що досліджується, співставима порівняно з контрольною. «Ви-

граш» стосовно небажаних проявів у пацієнтів основної групи становить 5,4 рази, що відображає достовірну перевагу топічної комбінованої терапії ГТ.

### **Висновки**

Комбінована протизапальна та протибольова терапія з додатковим використанням біклотимолу забезпечує виражений клінічний ефект в перші дні лікування ГТ, який співставимий із додатковим призначенням системного ібупрофену.

Знеболююча терапія з використанням ібупрофену супроводжується достовірно більшою, в 5,4 рази, кількістю небажаних побічних ефектів порівняно із топічною

терапією біклотимолом ( $p < 0,05$ ), тому препарат для місцевого використання має значну перевагу стосовно системних побічних проявів.

Доведений протибольовий вплив є важливим аргументом для зменшення прагнення пацієнтів та лікарів до призначення антибіотиків та скорочення їх застосування.

Включення комбінації бензидамін+біклотимол до схеми лікування пацієнтів з ГТ може бути рекомендовано в рамках стратегії адекватного знеболення.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні ефективності біклотимолу в комбінації з антибіотиками при лікуванні бактеріального тонзиліту.

### **References**

1. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018 Nov;64(11):832-840.
2. Lewnard JA, King LM, Fleming-Dutra KE, Link-Gelles R, Van Beneden CA. Incidence of Pharyngitis, Sinusitis, Acute Otitis Media, and Outpatient Antibiotic Prescribing Preventable by Vaccination Against Group A Streptococcus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):e47-e58. doi: 10.1093/cid/ciaa529.
3. Cohen JF, Pauchard JY, Hjelm N, Cohen R, Chalumeau M. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 4;6(6):CD012431. doi: 10.1002/14651858.CD012431.pub2.
4. Boyanton BL Jr, Caldwell JM, Ledebner NA. Review: Current Laboratory and Point-of-Care Pharyngitis Diagnostic Testing and Knowledge Gaps. *J Infect Dis*. 2024 Oct 23;230 (Supplement 3):S182-S189. doi: 10.1093/infdis/jiae415.
5. Miller KM, Carapetis JR, Van Beneden CA, Cadarette D, Daw JN, Moore HC, et al. The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 May 20;48: 101458. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101458.
6. Woldan-Gradalska P, Gradalski W, Gunnarsson RK, Sundvall PD, Rystedt K. Is Streptococcus pyogenes a pathogen or passenger in uncomplicated acute sore throat? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2024 Aug;145:107100. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107100.
7. Amin MT, Abd El Aty MA, Ahmed SM, Elsedfy GO, Hassanin ES, El-Gazzar AF. Over prescription of antibiotics in children with acute upper respiratory tract infections: A study on the knowledge, attitude and practices of non-specialized physicians in Egypt. *PLoS One*. 2022 Nov 3;17(11):e0277308. doi: 10.1371/journal.pone.0277308.
8. Kronman MP, Gerber JS, Grundmeier RW, Zhou C, Robinson JD, Heritage J, et al. Reducing Antibiotic Prescribing in Primary Care for Respiratory Illness. *Pediatrics*. 2020 Sep;146(3):e20200038. doi: 10.1542/peds.2020-0038.
9. [Evidence-based clinical guideline, Unified clinical protocol Tonsillitis]. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 6, 2021 No. 639. [In Ukrainian]. <https://www.dec.gov.ua/mtd/tonzylit/>.
10. Chiappini E, Simeone G, Bergamini M, Pellegrino R, Guarino A, Staiano A, et al. Treatment of acute pharyngitis in children: an Italian intersociety consensus (SIPPS-SIP-SITIP-FIMP-SIAIP-SIMRI-FIMMG). *Ital J Pediatr*. 2024 Nov 6;50(1):235. doi: 10.1186/s13052-024-01789-5.
11. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2):CD000023. doi: 10.1002/14651858.CD000023.pub2.
12. Spurling GK, Dooley L, Clark J, Askew DA. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2023 Oct 4;10(10):CD004417. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub6.
13. Büttner R, Schwermer M, Ostermann T, Längler A, Zuzak T. Complementary and alternative medicine in the (symptomatic) treatment of acute tonsillitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2023 May;73:102940. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102940.
  14. Okonogi R, Thampanya V, Okonogi S. Efficacy of *Andrographis paniculata* spray in acute pharyngitis: A randomized controlled trial. *Drug Discov Ther*. 2023 Nov 18;17(5):340-345. doi: 10.5582/ddt.2023.01053.
  15. Alqahtani S, Alsharidi TRI, Alelaiwi MA, Albelowi LM, Alserhani AS, Alhosan ZA, et al. Efficacy of Corticosteroids for Sore Throat Management in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cureus*. 2024 Aug 25;16(8):e67740. doi: 10.7759/cureus.67740.
  16. Valerio C, Di Loreto G, Salvatori E, Cattaneo A. Comparative evaluation of rapidity of action of benzydamine hydrochloride 0.3% oromucosal spray and benzydamine hydrochloride 3 mg lozenges in patients with acute sore throat: A phase IV randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Mar 31;102(13):e33367. doi: 10.1097/MD.00000000000033367.
  17. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):489-506. doi: 10.1345/aph.1M332.
  18. Zempsky W, Bell J, Mossali VM, Kachroo P, Siddiqui K. Common Selfcare Indications of Pain Medications in Children. *Paediatr Drugs*. 2023 May;25(3):321-341. doi: 10.1007/s40272-023-00562-1.
  19. Azh N, Barzkar F, Motamed-Gorji N, Pourvali-Talatappeh P, Moradi Y, Vesal Azad R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute viral respiratory tract infections: An updated systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Apr;10(2):e00925. doi: 10.1002/prp2.925.
  20. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000 Oct 3;163(7):811-5.
  21. Weigl K, Forstner T. Design of Paper-Based Visual Analogue Scale Items. *Educational and Psychological Measurement*. 2021 Jun;81(3):595-611. doi: 10.1177/0013164420952118.
  22. de Looze F, Russo M, Bloch M, Montgomery B, Shephard A, Smith G, Aspley S. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract*. 2016 Jun;22(2):111-8. doi: 10.3109/13814788.2016.1145650.
  23. <https://compendium.com.ua/uk/akt/66/522/biclotymol/>
  24. Karpova E, Giacomelli L, Tumietto F. Role of biclotymol-based products in the treatment of infectious sore throat. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Aug;21(16):3736-3743. PMID: 28925466.

Надійшла до редакції 29.08.2025

© В. Попович, І. Кошель, Ю. Гавриленко, О. Малофійчук, Л. Пілецька, Н. Капустіна, В. Неміш, В. Кудерський, 2025

**ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОДАТКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ БІКЛОТИМОЛУ  
(ПРЕПАРАТ ГЕКСАСПРЕЙ) ПОРІВНЯНО ІЗ СИСТЕМНИМ ІБУПРОФЕНОМ  
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ НЕБАКТЕРІАЛЬНИМ ТОНЗИЛІТОМ:  
БАГАТОЦЕНТРОВЕ, РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ, ПОРІВНЯЛЬНЕ, ПРОСПЕКТИВНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ З ПАРАЛЕЛЬНИМИ ГРУПАМИ**

<sup>1</sup>Попович В, <sup>2</sup>Кошель І, <sup>3</sup>Гавриленко Ю, <sup>4</sup>Малофійчук О, <sup>5</sup>Пілецька Л, <sup>4</sup>Капустіна Н,  
<sup>5</sup>Неміш В, <sup>2</sup>Кудерський В

<sup>1</sup>Каф. хірургії №1 Львівського медичного університету;

<sup>2</sup>Каф. оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї  
Івано-Франківського національного медичного університету;

<sup>3</sup>Каф. оториноларингології, дитячої оториноларингології та сурдології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика;

<sup>4</sup>Отоларингологічне відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського;

<sup>5</sup>Отоларингологічне відділення Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні

Email: popovychvasyl@gmail.com

*А н о т а ц і я*

**Актуальність:** Біль у горлі є основною скаргою у пацієнтів із гострим тонзилітом (ГТ) і однією із найбільш частих мотивацій призначення антибіотиків. Оскільки не було знайдено переконливих доказів того, що антибіотики полегшують больові відчуття, то згідно сучасних рекомендацій основною метою лікування має бути полегшення болю у горлі з використанням нестероїдних протизапальних препаратів. Однак великим недоліком є їх уповільнена дія та високий рівень побічних ефектів. Перспектива полягає у вдосконаленні методів топічної терапії.

**Метою дослідження** була оцінка терапевтичної ефективності, безпеки, переносимості та переваги лікування ГТ із додатковим застосуванням спрею біклотимолу порівняно із системними НПЗП (ібупрофен).

**Матеріали і методи:** У багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, порівняльне, проспективне дослідження з паралельними групами рандомізовано 122 пацієнти з ГТ віком від 18 до 60 років, закінчили дослідження 122 пацієнти. 61 пацієнт додатково до стандартної терапії ГТ бензидаміну гідрохлоридом отримував спрей біклотимолу (Гексаспрей®) (основна група), або таблетки ібупрофену – контрольна група (n=61).

**Критерії оцінки:** зменшення вираженості симптомів ГТ, оцінених лікарем в балах відповідно до шкали MSS на кожному візиті порівняно з 1-м візитом, динаміка самооцінки симптомів згідно ВАШ, зміни сумарного балу симптомів, прийому НПЗП, частота небажаних проявів та призначень антибіотиків.

**Результати:** Додаткове застосування спрею біклотимолу демонструє співставиму за ефективністю із системними НПЗП (ібупрофен) динаміку регресії як симптомів ГТ, що оцінювались лікарем, так і симптомів, що оцінювались самими пацієнтами. Результати свідчать про відсутність достовірної різниці в результатах лікування та частоти призначень антибактеріальної терапії між пацієнтами основної та контрольної групи. Відзначається достовірна різниця у прийомі системних НПЗП між основною та контрольною групами та достовірно більша – в 5,4 рази – кількість небажаних побічних ефектів.

**Висновки:** Комбінована протизапальна та протибольова терапія з додатковим використанням біклотимолу забезпечує виражений клінічний ефект лікування ГТ, який співставний із додатковим призначенням системного ібупрофену.

Знеболююча терапія з використанням ібупрофену супроводжується достовірно більшою, в 5,4 разів, кількістю небажаних побічних ефектів порівняно із топічною терапією біклотимолом ( $p < 0,05$ ), тому препарат для місцевого використання має значну перевагу стосовно системних побічних проявів.

Доведений протибольовий вплив є важливим аргументом для зменшення прагнення пацієнтів та лікарів до призначення антибіотиків та скорочення їх застосування.

**Ключові слова:** тонзиліт, біль у горлі, лікування, біклотимол.



**THERAPEUTIC EFFICACY OF ADDITIONAL BICLOTYMOL (HEXASPRAY)  
COMPARED WITH SYSTEMIC IBUPROFEN IN PATIENTS WITH ACUTE NONBACTERIAL  
TONSILLITIS: A MULTICENTRE, RANDOMISED, OPEN-LABEL, COMPARATIVE,  
PROSPECTIVE, PARALLEL-GROUP STUDY**

<sup>1</sup>Popovych V, <sup>2</sup>Koshel I, <sup>3</sup>Havrylenko Yu, <sup>4</sup>Malofichuk O, <sup>5</sup>Piletska L, <sup>4</sup>Kapustina N, <sup>5</sup>Nemish V, <sup>2</sup>Kuderskyi V

<sup>1</sup>Department of Surgery №1, Lviv Medical University;

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology with a course in head and neck surgery,  
Ivano-Frankivsk National Medical University;

<sup>3</sup>Department of otorhinolaryngology Shupyk National Healthcare University of Ukraine;

<sup>4</sup>Department of Otolaryngology Zhytomyr Regional Clinical Hospital;

<sup>5</sup>Department of Otolaryngology Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital

Email: popovychvasyl@gmail.com

*A b s t r a c t*

**Relevance:** Sore throat is the main complaint in patients with acute tonsillitis (AT) and one of the most frequent motivations for prescribing antibiotics. Since no convincing evidence has been found that antibiotics relieve pain, current recommendations suggest that the main goal of treatment should be to relieve sore throat pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. However, a major drawback is their slow onset of action and high level of adverse effects. Improving topical therapy methods seems a promising direction.

**The purpose of the study** was to evaluate the therapeutic efficacy, safety, tolerability, and benefits of AT treatment with the additional use of biclotymol spray compared to systemic NSAIDs (ibuprofen).

**Materials and methods:** 122 patients with AT aged 18-60 years were randomised in a multicentre, randomised, open-label, comparative, prospective parallel-group study, and completed the study. In addition to standard AT therapy with benzydamine hydrochloride, the treatment group received biclotymol spray (Hexaspray®), and the control group received ibuprofen tablets.

**Assessment criteria:** reduction in the severity of AT symptoms, assessed by the doctor in points according to the MSS scale at each visit compared to Visit 1, dynamics of self-assessment of symptoms according to VAS, changes in the total symptom score, taking NSAIDs, frequency of adverse events and antibiotic prescriptions.

**Results:** Additional use of biclotymol spray demonstrates comparable efficacy to systemic NSAIDs (ibuprofen) in the regression dynamics of AT symptoms assessed by the physician and symptoms assessed by the patients themselves. The results indicate the absence of significant difference in treatment outcomes and frequency of antibiotic therapy prescriptions between patients in the treatment and control groups. There is a significant difference in the intake of systemic NSAIDs between the treatment and control groups and a significantly higher – 5.4 times – number of adverse side effects.

**Conclusion:** Combined anti-inflammatory and analgesic therapy with the additional use of biclotymol exerts a pronounced clinical effect of AT treatment, which is comparable to the additional administration of systemic ibuprofen.

Analgesic therapy using ibuprofen is accompanied by a significantly higher, 5.4 times, number of adverse side effects compared to topical biclotymol ( $p < 0.05$ ), therefore the topical drug has a significant advantage in terms of systemic side effects.

The proven analgesic effect is an important argument for reducing the desire of patients and doctors to prescribe antibiotics and reducing their use.

**Keywords:** tonsillitis, sore throat, treatment, biclotymol.