

*В.І. ПОПОВИЧ¹, І.В. КОШЕЛЬ², О.М. МАЛОФІЙЧУК³,
Л.І. ПЛЕЦЬКА⁴, Н.М. КАПУСТИНА³*

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИБОЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВОЮ КОМБІНАЦІЄЮ ФЕНАЗОНУ З ЛІДОКАЇНОМ ТА СИСТЕМНОГО ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДІТЕЙ

¹ *Львівський медичний університет*

² *Івано-Франківський національний медичний університет*

³ *Житомирська обласна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського*

⁴ *Івано-Франківська обласна дитяча лікарня*

Гострий середній отит (ГСО) є найпоширенішим діагнозом у дитячому віці. До трьох років від 50% до 85% дітей мають принаймні один епізод ГСО, рідше – у дітей до 14 років і досить рідко – серед осіб літнього віку [1, 2]. Згідно оцінок експертів, в Україні спостерігається співставимий рівень захворюваності на ГСО [3].

Найчастішими симптомами ГСО є біль у вусі, який у маленьких дітей проявляється різноманітними невербальними проявами, такими як потирання, смикання або тримання вуха, а також лихоманка, дратівливість, порушення апетиту, іноді блювота або млявість, а також оторея при перфоративному отиті. ГСО діагностується у дітей із симптомами гіперемії та випинання барабанної перетинки від помірного до сильного ступеня або вперше виниклою отореєю, не спричиненою гострим зовнішнім отитом, а також у дітей із помірним випинанням і нещодавно виниклим болем у вусі (менше 48 годин) або інтенсивною гіперемією барабанної перетинки [4].

Лікування включає знеболення, прийом антибіотиків залежно від віку пацієнта, тяжкості симптомів і одностороннього чи двостороннього ГСО. При застосуванні антибіотиків, високі дози амоксициліну клаву-

ланату (від 80 до 90 мг на кг на добу по амоксициліну у два прийоми) є терапією першої лінії. Незважаючи на те, що ГСО є дуже частим захворюванням, залишається незрозумілим, наскільки дітям з цим захворюванням корисні антибіотики. Сучасні дослідження демонструють, що антибактеріальна терапія має обмежений вплив як на первинні, так і на вторинні результати порівняно з плацебо. Крім того, у значної кількості пацієнтів виникали небажані побічні явища [5]. Незважаючи на це, середній отит залишається однією з найпоширеніших причин призначення антибіотиків у світі [6, 7]. Як альтернатива негайному призначенню антибактеріальних препаратів була рекомендована тактика їх відкладеного призначення, яка в контексті лікування ГСО отримала назву уважного спостереження. Однак концепція спостережливого очікування не отримала повного визнання, що вказує на нагальну потребу продовжити дослідження патофізіології цього розладу [8].

У зв'язку з цим були проведені дослідження корекції больового синдрому, як найбільш актуального при ГСО. Встановлено, що антибіотики ні при системному прийомі, ні при місцевому використанні практично не впливають на больовий синдром

[9]. Оскільки не було знайдено жодних доказів того, що антибіотики покращують результат лікування, то згідно сучасних рекомендацій основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі [10, 11]. Хоча біль є поширеним симптомом при цьому захворюванні, батьки й лікарі часто розглядають оталгію як другорядний симптом, що не вимагає серйозної уваги [12, 13]. У зв'язку з цим були запропоновані відповідні шкали для оцінки болю, які можуть використовуватись як батьками, так і лікарями [14, 15].

Практично всі сучасні клінічні рекомендації стосовно менеджменту ГСО рекомендують препарати для системного знеболення [16]. Незважаючи на чіткі рекомендації щодо їх використання, поточні докази ефективності парацетамолу або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), зокрема, ібупрофену окремо або в комбінації, для полегшення болю у дітей з ГСО обмежені. Результати Кокранівського огляду вказують на те, що і парацетамол, і ібупрофен як монотерапія є більш ефективними, ніж плацебо, у полегшенні короточасного болю у вухах у дітей з ГСО, 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 [17]. Препарати для місцевого знеболення мають перевагу менших системних побічних ефектів, але все ще підлягають ретельному дослідженню. Однак дослідження демонструють, що використання ендауральних натуропатичних та гомеопатичних топічних препаратів не підтвердило очікуваних сподівань [18, 19].

Показано, що 1% лідокаїнові вушні краплі для місцевого застосування в комбінації з парацетамолом або ібупрофеном забезпечують більш ефективне та швидке знеболення [20]. Проведені огляди виявили ознаки того, що більш адаптований топічний галеновий препарат може дати більшу ефективність. Тому в рамках зміни парадигми знеболення для дітей з ГСО потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти роль інших вушних крапель, особливо в контексті настання швидкого клінічного ефекту [21, 22]. У зв'язку з цим у 2023 р. заплановане

велике рандомізоване дослідження ефективності топічного 1% лідокаїну на додаток до звичайного лікування (пероральні анальгетики, з/без антибіотиків) [23].

За результатами ряду експериментальних досліджень, місцева знеболювальна дія лідокаїну більш інтенсивна і тривала в комплексі з феназоном [24, 25]. Застосування комбінації протизапального препарату феназону з анестетиком лідокаїном в клінічних умовах демонструє високу ефективність [26-28]. Однак, валідні з точки зору відповідаючих GCP-стандартам дослідження ефективності комбінації феназону з лідокаїном в порівнянні із системним ібупрофеном не проводились. Підтвердження високої ефективності при низькому рівні побічних проявів даного препарату при лікуванні гострого середнього отиту у дітей послужило б обґрунтуванням оптимізації схеми лікування даної нозології і зменшення кількості призначень системних знеболювальних препаратів.

Метою дослідження було порівняльна оцінка ефективності місцевого використання комбінації феназону з лідокаїном і системного знеболення з використанням ібупрофену в рамках протибольової терапії у дітей із гострим середнім отитом.

Матеріал та методи

Було проведено ретроспективний аналіз результатів лікування шляхом перегляду медичних записів в амбулаторних картах в чотирьох медичних закладах України з травня 2022 р. по травень 2023 р. Робота проводилась з дотриманням всіх етичних вимог відповідно до стандартів GCP та Гельсінської декларації.

До аналізу було включено результати лікування 61 амбулаторного пацієнта віком від 6 до 11 років з діагнозом гострий середній отит.

Критерії діагнозу:

- типові скарги пацієнтів на підвищення температури, біль у вусі, дратівливість, зниження апетиту, порушення сну;
- об'єктивні клініко-ендоскопічні ознаки запального процесу в середньому вусі: гіперемія, випинання, рухливість барабанної перетинки;
- гіпертермія тіла.

Критерії включення до дослідження:

особи чоловічої та жіночої статі віком від 6 до 11 років, що знаходились на амбулаторному лікуванні з ГСО;

тяжкість отоскопічних симптомів згідно оцінки лікарем від 0 до 3-х балів згідно 3-бальної шкали MSS (Main Symptoms SeDerity score – від 0 – симптоми відсутні до 3 – сильно виражені симптоми, але при сумарній оцінці не менше як 2 бали;

відсутність діагностичних критеріїв перфоративного отиту;

відсутність критеріїв не включення.

Критерії виключення:

- використання досліджуваних препаратів протягом 30 діб до дослідження;

- відома непереносимість препаратів;

- наявність показань до негайного призначення системної антибактеріальної терапії;

- наявність імунodefіцитних станів, іншої хронічної патології та анатомічних аномалій ЛОР-органів, які могли б вплинути на перебіг захворювання.

До основної групи включено 31 пацієнта, що отримували комбіновані вушні краплі феназону з лідокаїном (Отіпакс) 3 рази на добу по 4 краплі у зовнішній слуховий прохід вуха, в якому відчувається біль до 10 діб. До контрольної групи включено 30 пацієнтів, що отримували Ібупрофен у віковому дозуванні не більше 3 разів на добу.

У всіх пацієнтів використовувалась тактика уважного спостереження. При необхідності пацієнтам призначалось додаткове знеболення: пацієнтам основної групи – системний ібупрофен, контрольної – місцево краплі феназону з лідокаїном. Всі препарати, використані для лікування, зареєстровані в Україні та доступні без рецепта. Тому склад, виготовлення, упаковка і маркування препаратів відповідають принципам належної виробничої практики та чинним національним вимогам України.

Оцінка симптомів проводилась самостійно пацієнтами разом з батьками щодня, протягом 10-денного періоду спостереження згідно 10-бальної візуально-аналогової шкали (ВАШ) (табл. 1).

Таблиця 1

Розклад самооцінки стану пацієнтами

Доба (D)	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	6-а	7-а	8-а	9-а	10-а
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

Основна гр.

	комбінація феназону з лідокаїном місцево									
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Контрольна гр

	ібупрофен системно									
--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

D1 доба 1-а: початок спостереження, призначення лікування

D2-9 доби 2-9: оцінка стану, прийняття рішення про необхідність додаткового знеболення

D10 доба 10-а: завершення спостереження

Крім того, оцінювалась сума балів оцінки симптомів кожен добу спостереження. Головним критерієм ефективності лікування було зменшення виразності симптомів захворювання, оцінених згідно 10-бальної шкали ВАШ кожної доби порівняно з 1-ю добою (D1), необхідність призначення

додаткового знеболення, наявність побічних реакцій.

Ретроспективне вивчення результатів лікування проведено для того, щоб отримати достовірний опис ефективності застосування монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном місцево в порівнянні з викорис-

танням системного знеболення ібупрофеном. Не проводилось обчислення розміру вибірки, оскільки це був аналіз реальної клінічної практики, яка включала кожен епізод ГСО, який відповідав критеріям включення.

Статобробка даних

Для аналізу однорідності груп використовувались методи описової статистики (для кількісних показників – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімальне і максимальне значення; для якісних показників – частота і частка в %). Для кількісних показників виконувалась перевірка за допомогою критерію Шапіро-Уїлка та Манна-Уїтні. Порівняння між групами в динаміці виконувалось по різницях $dTi = (T \text{ візит } n - T \text{ візит } 1)$ оцінюваних показників за допомогою критерію Манна-Уїтні. Рівень значущості для критерію Шапіро-Уїлка прийнятий рівним 0,01, а для інших критеріїв – 0,05.

Результати

Із 61 відібраного пацієнта з діагнозом ГСО до основної групи включено 31, до контрольної – 30 пацієнтів. В табл. 2 представлено розподіл пацієнтів за статтю. До основної групи включено 15 (48,4%) чоловіків і 16 (51,6%) жінок, до контрольної – 15 (50,0%) чоловіків і 15 (50,0%) жінок.

Порівняння груп за статевою ознакою виконано за допомогою критерію χ^2 за рівнем значущості 0,05 показало, що групи були сформовані статистично однорідними за статевою ознакою.

Середній вік пацієнтів основної групи складав 8,10 років, контрольної – 7,60 (табл. 3).

Оскільки дані у групах за показником «вік» не розподілені нормально, порівняння груп за віком виконано за допомогою критерію Манна-Уїтні з корекцією для незалежних вибірок при рівні значущості 0,05 (табл. 4).

Таблиця 2

Порівняння груп за статевою ознакою

Групи	Чоловіки		Жінки		Усього	
	n	%	n	%	n	%
Основна	15	48,4	16	51,6	31	100,0
Контрольна	15	50,0	15	50,0	30	100,0
$\chi^2 = 0,016$; $p = 0,899$						

Таблиця 3

Аналіз груп за віком методами описової статистики

Показник	Група	n	Середнє	Медіана	Стд. відхил.	Мін	Макс
Вік	Основна	31	8,10	8	1,62	6	11
	Контрольна	30	7,60	7,5	1,38	6	11

Таблиця 4

Порівняння груп за віком за допомогою критерію Манна-Уїтні

Показник	Група	U Манна-Уїтні	W Вілкоксона	Z	p -знач*.
Вік	Основна	394,0	859,0	-1,050	0,294
	Контрольна				

Аналіз показує, що групи були сформовані статистично однорідними за віком. У цілому істотних відмінностей за демографічними характеристиками між пацієнтами в основній групі та групі контролю у вихідній точці (D1) не відзначалося.

Типовим суб'єктивним клінічним симптомом ГСО є біль у вусі, а також його невербальні ознаки: дратівливість, зниження апетиту, порушення сну. В табл. 5 методами описової статистики представлено порівняння груп за вказаними симптомами, а також їх сумарною оцінкою на початку дослідження (D1).

Як видно з представленого аналізу, середня бальна оцінка симптому «біль у вусі»

складає 5,77 бали в основній і 6,57 – в контрольній групі. Дратівливість – 4,03 та 5,00 балів, відповідно. Зниження апетиту в основній групі складало 3,71 бали, в контрольній – 5,30. Порушення сну в основній групі оцінювалось у 2,66 бали, в контрольній – 2,86 бали. Сума балів в основній групі складала 8,32 бали, контрольній – 10,97. Оскільки в групах показники не розподілені нормально, порівняння груп у вихідному стані за основними симптомами виконано за допомогою критерію Манна-Уїтні з корекцією для незалежних вибірок при рівні значущості 0,05 (табл. 5). Як видно із проведеного аналізу, на D1 групи були сформовані статистично однорідними за всіма оцінюваними критеріями.

Таблиця 5

Аналіз груп за основними симптомами згідно ВАШ на D1

Показник	Група	n	Середнє	Стд. відхил.	U Манна-Уїтні	W Вілкоксона	Z	p -знач*.
Біль у вусі	осн.	31	5,77	2,04	360,0	856,0	-1,555	0,120
	контр.	30	6,57	1,99				
Дратівливість	осн.	31	4,03	2,23	359,5	855,5	-1,543	0,123
	контр.	30	5,00	2,44				
Зниження апетиту	осн.	31	3,71	2,51	343,0	849,0	-1,624	0,126
	контр.	30	4,30	2,73				
Порушення сну	осн.	31	3,87	2,66	347,0	843,0	-1,723	0,085
	контр.	30	5,13	2,86				
Сума балів	осн.	31	20,45	8,32	364,5	890,5	-1,563	0,074
	контр.	30	27,30	10,97				

* Висновок зроблено при рівні значимості 0,05

В табл. 6 представлено динаміка регресії вираженості симптомів, які оцінювались за 10-бальною шкалою (від 0 до 10 балів), а також їх сума.

Як видно із представлених даних, біль у вусі в основній групі з 5,77 балів на D1 зменшилась до 3,84 на D3; 1,55 – на D5 і до 0,06 бали – на D10. В контрольній групі – з 6,57 бали на D1 зменшилась до 5,27 на D3; 3,13 – на D5 і до 0,07 бали на D10. Аналогічна динаміка відмічалась і за симптомом дратівливості: в основній групі з 4,03 балів на D1 вираженість симптому зменшилась до 2,03 на D3; 0,84 – на D5 та 0,00 бали – на D10. В контрольній групі з 5,00 на D1 до 3,80 бали на D3; 2,23 – на D5 і до 0,00 – на D10. Оцінка зниження апетиту на D1 оцінювалась в 3,71 бали в основній групі та 5,30 – в контрольній. На D3 показники становили відпо-

відно 2,26 і 4,07 бали, на D5 – 1,16 та 2,20 і на D10 – по 0,03 бали в основній та контрольній групах. Ступінь порушення сну на D1 оцінювалась в 3,87 бали в основній групі та 5,13 – в контрольній. На D3 показники становили 2,0 і 3,37 бали, відповідно, на D5 – 0,84 та 1,27 і на D10 – 0,00 в основній та 0,03 бали в контрольній групі. Сумарна оцінка з 20,45 балів на D1 в основній групі оцінювалась в 11,97 на D3; 5,00 на D3 та 0,10 балів на D10. У пацієнтів контрольної групи динаміка регресії сумарної оцінки симптомів була такою: з 27,30 балів на D1 до 21,70 на D3; з 12,30 балів на D5 та 0,23 бали – на D10. Для аналізу динаміки основних симптомів у кожній групі виконано двофакторний дисперсійний аналіз Фрідмана з наступним контрастним аналізом. Заданий рівень значущості – 0,05 (табл. 7).

Таблиця 6

Аналіз динаміки основних симптомів згідно ВАШ

Показник	Візит	Основна група			Контрольна група		
		n	середнє	стд. відхил.	n	середнє	стд. відхил.
Біль у вусі	D 1	31	5,77	2,04	30	6,57	1,99
	D 2	31	5,10	2,01	30	6,23	1,87
	D 3	31	3,84	1,98	30	5,27	1,62
	D 4	31	2,42	1,71	30	4,40	1,75
	D 5	31	1,55	1,88	30	3,13	1,61
	D 6	31	0,68	1,3 0	30	1,93	1,44
	D 7	31	0,19	0,60	30	1,13	1,36
	D 8	31	0,10	0,4 0	30	0,53	0,94
	D 9	31	0,06	0,25	30	0,17	0,46
	D 10	31	0,06	0,36	30	0,07	0,25
Дратівливість	D 1	31	4,03	2,23	30	5,00	2,44
	D 2	31	3,10	1,87	30	4,30	2,39
	D 3	31	2,03	1,76	30	3,80	2,19
	D 4	31	1,16	1,21	30	2,93	2,00
	D 5	31	0,84	1,7 0	30	2,23	1,94
	D 6	31	0,32	0,87	30	1,00	1,14
	D 7	31	0,10	0,3 0	30	0,47	0,73
	D 8	31	0,03	0,18	30	0,20	0,76
	D 9	31	0,00	0	30	0,07	0,37
	D 10	31	0,00	0	30	0,00	0
Зниження апетиту	D 1	31	3,71	2,51	30	5,30	2,73
	D 2	31	2,74	1,9 0	30	4,97	2,75
	D 3	31	2,26	2,16	30	4,07	2,57
	D 4	31	1,35	1,68	30	3,17	2,48
	D 5	31	1,16	1,93	30	2,20	1,92
	D 6	31	0,39	0,95	30	1,20	1,35
	D 7	31	0,19	0,6 0	30	0,43	0,82
	D 8	31	0,13	0,43	30	0,20	0,55
	D 9	31	0,06	0,25	30	0,00	0
	D 10	31	0,03	0,18	30	0,03	0,18
Порушення сну	D 1	31	3,87	2,66	30	5,13	2,86
	D 2	31	3,10	2,02	30	4,33	2,43
	D 3	31	2,00	1,75	30	3,37	2,72
	D 4	31	1,13	1,57	30	2,23	2,27
	D 5	31	0,84	1,75	30	1,27	1,68
	D 6	31	0,32	0,87	30	0,63	1,07
	D 7	31	0,19	0,54	30	0,37	0,76
	D 8	31	0,10	0,3 0	30	0,00	0
	D 9	31	0,00	0	30	0,00	0
	D 10	31	0,00	0	30	0,03	0,18
Сума балів	D 1	31	20,45	8,32	30	27,30	10,97
	D 2	31	16,32	6,18	30	25,37	9,69
	D 3	31	11,97	7,29	30	21,70	9,46
	D 4	31	7,00	5,61	30	17,20	8,62
	D 5	31	5,00	7,49	30	12,30	6,99
	D 6	31	2,10	4,57	30	6,87	5,25
	D 7	31	0,81	2,2 0	30	3,63	3,54
	D 8	31	0,39	1,15	30	1,30	2,32
	D 9	31	0,13	0,5 0	30	0,50	1,20
	D 10	31	0,10	0,54	30	0,23	0,57

Таблиця 7

Результати контрастного аналізу для основних симптомів

Показник	Рівень	Статистика критерію	Станд. помилка	р-знач.	Статистика критерію	Станд. помилка	р-знач.
Біль у вусі	D 2 – D 1	0,500	0,769	0,516	0,283	0,782	0,717
	D 3 – D 1	1,548		0,044	0,850		0,277
	D 4 – D 1	2,694		0,000	1,767		0,024
	D 5 – D 1	4,097		0,000	3,017		0,000
	D 6 – D 1	5,387		0,000	4,250		0,000
	D 7 – D 1	6,226		0,000	5,350		0,000
	D 8 – D 1	6,371		0,000	6,417		0,000
	D 9 – D 1	6,435		0,000	6,917		0,000
	D 10 – D 1	6,419		0,000	6,983		0,000
Дратівливість	D 2 – D 1	0,613	0,769	0,425	0,833	0,782	0,286
	D 3 – D 1	1,661		0,031	1,383		0,077
	D 4 – D 1	2,823		0,000	2,050		0,009
	D 5 – D 1	4,081		0,000	3,167		0,000
	D 6 – D 1	4,887		0,000	4,733		0,000
	D 7 – D 1	5,339		0,000	5,500		0,000
	D 8 – D 1	5,468		0,000	6,033		0,000
	D 9 – D 1	5,548		0,000	6,283		0,000
	D 10 – D 1	5,548		0,000	6,350		0,000
Зниження апетиту	D 2 – D 1	0,661	0,769	0,390	0,217	0,782	0,782
	D 3 – D 1	1,210		0,116	0,983		0,208
	D 4 – D 1	2,548		0,000	2,300		0,003
	D 5 – D 1	3,484		0,000	3,250		0,000
	D 6 – D 1	4,565		0,000	4,433		0,000
	D 7 – D 1	4,952		0,000	5,567		0,000
	D 8 – D 1	5,097		0,000	5,917		0,000
	D 9 – D 1	5,258		0,000	6,200		0,000
	D 10 – D 1	5,290		0,000	6,133		0,000
Порушення сну	D 2 – D 1	0,210	0,769	0,785	0,100	0,782	0,898
	D 3 – D 1	1,419		0,065	1,317		0,092
	D 4 – D 1	2,935		0,000	2,500		0,001
	D 5 – D 1	3,887		0,000	3,983		0,000
	D 6 – D 1	4,645		0,000	4,783		0,000
	D 7 – D 1	4,919		0,000	5,183		0,000
	D 8 – D 1	5,113		0,000	5,750		0,000
	D 9 – D 1	5,290		0,000	5,750		0,000
	D 10 – D 1	5,290		0,000	5,633		0,000
Сума балів	D 2 – D 1	0,774	0,769	0,314	0,433	0,782	0,579
	D 3 – D 1	1,661		0,031	1,133		0,147
	D 4 – D 1	2,677		0,000	2,067		0,008
	D 5 – D 1	3,694		0,000	3,283		0,000
	D 6 – D 1	5,581		0,000	4,550		0,000
	D 7 – D 1	6,435		0,000	5,483		0,000
	D 8 – D 1	6,645		0,000	6,850		0,000
	D 9 – D 1	6,839		0,000	7,350		0,000
	D 10 – D 1	6,823		0,000	7,517		0,000

Таблиця 8

Порівняння між групами за динамікою вираженості основних симптомів

Показник	dTi	U Манна-Уїтні	W Вілкоксона	Z	p-знач.*
Біль у вусі	D 2 – D 1	381,000	877,000	-1,371	0,170
	D 3 – D 1	384,500	880,500	-1,182	0,237
	D 4 – D 1	335,000	831,000	-1,900	0,057
	D 5 – D 1	385,000	881,000	-1,164	0,245
	D 6 – D 1	413,000	909,000	-0,759	0,448
	D 7 – D 1	459,000	924,000	-0,088	0,930
	D 8 – D 1	410,500	875,500	-0,800	0,423
	D 9 – D 1	369,000	834,000	-1,413	0,158
	D 10 – D 1	364,500	829,500	-1,480	0,139
Дратівливість	D 2 – D 1	402,000	898,000	-0,973	0,330
	D 3 – D 1	356,000	852,000	-1,595	0,111
	D 4 – D 1	375,000	871,000	-1,309	0,191
	D 5 – D 1	414,500	910,500	-0,734	0,463
	D 6 – D 1	440,000	905,000	-0,363	0,716
	D 7 – D 1	408,000	873,000	-0,831	0,406
	D 8 – D 1	379,000	844,000	-1,254	0,210
	D 9 – D 1	370,000	835,000	-1,390	0,165
	D 10 – D 1	359,500	824,500	-1,543	0,123
Зниження апетиту	D 2 – D 1	334,000	830,000	-2,057	0,040*
	D 3 – D 1	460,500	956,500	-0,066	0,947
	D 4 – D 1	448,500	944,500	-0,241	0,809
	D 5 – D 1	395,000	860,000	-1,017	0,309
	D 6 – D 1	385,500	850,500	-1,158	0,247
	D 7 – D 1	330,500	795,500	-1,958	0,049*
	D 8 – D 1	320,000	785,000	-2,116	0,034*
	D 9 – D 1	306,500	771,500	-2,314	0,021*
	D 10 – D 1	312,000	777,000	-2,235	0,025*
Порушення сну	D 2 – D 1	459,000	955,000	-0,092	0,927
	D 3 – D 1	451,000	916,000	-0,205	0,838
	D 4 – D 1	445,000	910,000	-0,290	0,771
	D 5 – D 1	400,500	865,500	-0,937	0,349
	D 6 – D 1	373,500	838,500	-1,332	0,183
	D 7 – D 1	354,500	819,500	-1,611	0,107
	D 8 – D 1	338,500	803,500	-1,844	0,065
	D 9 – D 1	347,000	812,000	-1,723	0,085
	D 10 – D 1	349,000	814,000	-1,693	0,090
Сума балів	D 2 – D 1	325,000	821,000	-2,033	0,042
	D 3 – D 1	361,500	857,500	-1,496	0,135
	D 4 – D 1	386,000	882,000	-1,141	0,254
	D 5 – D 1	448,500	944,500	-0,238	0,812
	D 6 – D 1	408,500	873,500	-0,816	0,414
	D 7 – D 1	361,000	826,000	-1,502	0,133
	D 8 – D 1	325,500	790,500	-2,015	0,044*
	D 9 – D 1	306,500	771,500	-2,289	0,022*
	D 10 – D 1	300,000	765,000	-2,383	0,017*

Як видно з представлених даних, в обох групах спостерігається значне зниження ($p < 0,05$) вираженості основних симптомів порівняно з першим днем самооцінки. Так в основній групі спостерігалось значне зниження вираженості симптомів: біль у вусі, дратівливість, сумарна оцінка балів на 3-ю добу, зниження апетиту – на 4-у добу. У контрольній групі значне зниження вираженості симптомів: біль у вусі, дратівливість, зниження апетиту, порушення сну та суми балів спостерігалось на 4-у добу самооцінки. Таким чином в основній групі значне зниження вираженості таких симптомів, як біль у вусі, дратівливість та сумарна оцінка балів наставало раніше на одну добу, ніж у контрольній групі.

Для аналізу динаміки зміни вираженості основних симптомів і визначення статистично достовірних відмінностей між групами, були обчислені індивідуальні різниці $dTi = T_{\text{візит}2} - T_{\text{візит}1}, \dots, T_{\text{візит}4} - T_{\text{візит}1}$ для кожного пацієнта та симптому. Подальше порівняння між групами по динаміці виразності основних симптомів (різницях dTi) виконано за допомогою критерію Манна-Уїтні. Заданий рівень значущості – 0,05 (табл. 8).

Як видно із представлених даних, у більшості точок спостереження групи значно не відрізнялись за динамікою зниження

вираженості основних симптомів (за результатами самооцінки). Значні відмінності ($p < 0,05$) спостерігалися за динамікою показників: зниження апетиту та сума балів у точках спостереження, позначених «*».

Згідно дизайну дослідження, у пацієнтів щодня після оцінки стану приймалось рішення про необхідність призначення додаткової знеболюючої терапії. У табл. 9 представлено дані по додатковому знеболенню.

Необхідність призначення додаткового знеболення на D2 в основній групі була у 1 пацієнта з 31 і склала 3,2%. У контрольній групі додаткове знеболення призначено 5 пацієнтам з 30, що склало 16,7%. На D2 додаткового знеболення в основній групі потребував 1 пацієнт (3,2%), в контрольній – 2 (6,7%). Починаючи з D4 необхідності додаткового знеболення не було.

Таким чином, згідно методів описової статистики відмічається тенденція до більшої необхідності додаткового знеболення у пацієнтів контрольної групи порівняно з основною. Порівняння даних за допомогою точного критерію Фішера за рівня значущості 0,05 показує, що не відзначається достовірної різниці у призначенні додаткового знеболення між пацієнтами основної та контрольної групи ($p > 0,05$).

Таблиця 9

Аналіз груп за додатковим знеболенням

Візит	Основна група		Контрольна група		p - знач.
	Знеболення	Без знеболення	Знеболення	Без знеболення	
D 1	0 (0%)	31 (100%)	0 (0%)	30 (100%)	1,000
D 2	1 (3,2%)	30 (96,8%)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	0,104
D 3	1 (3,2%)	30 (96,8%)	2 (6,7%)	28 (93,3%)	0,612
D 4-10	0 (0%)	31 (100%)	0 (0%)	30 (100%)	1,000

* Висновок зроблено при рівні значимості 0,05

Обговорення

Як відомо, найчастішими симптомами ГСО є біль у вусі, який у дітей проявляється різноманітними невербальними проявами, такими як потирання, смикання або тримання вуха, а також лихоманка, дратівливість, порушення апетиту, іноді блювота

або млявість [3]. Практично всі сучасні клінічні рекомендації рекомендують препарати для системного знеболення, однак великим недоліком є їх уповільнена дія та високий рівень побічних ефектів [16, 17]. За результатами ряду експериментальних досліджень, місцева знеболювальна дія лідокаїну

більш інтенсивна і тривала в комплексі з феназоном [24, 25]. Клінічне використання комбінації протизапального препарату феназону з анестетиком лідокаїном демонструє високу ефективність [26-28].

В ретроспективному аналізі результатів лікування показано, що застосування адекватного топічного чи системного знеболення має доведений клінічний ефект. Пацієнти в основній та контрольній групах продемонстрували клінічно значиме зменшення виразності основних суб'єктивних симптомів (біль у вусі, його невербальні ознаки: дратівливість, зниження апетиту, порушення сну, а також їх сумарної оцінки) уже в перші дні спостереження.

Так, у обстежених основної групи (феназон з лідокаїном) спостерігалось значне зниження виразності симптомів: біль у вусі, дратівливість, сумарна оцінка балів на 3-ю добу, зниження апетиту на 4-у добу. У контрольній групі (ібупрофен) значне зниження виразності симптомів: біль у вусі, дратівливість, зниження апетиту, порушення сну та сума балів спостерігались на 4-у добу самооцінки.

Таким чином, за результатами оцінки відмінностей методами описової статистики в основній групі значне зниження виразності таких симптомів, як біль у вусі, дратівливість та сумарна оцінка балів наставало раніше на одну добу, ніж у контрольній групі. Однак при аналізі динаміки змін виразності симптомів за допомогою критерію Манна-Уїтні, групи статистично значимо не відрізнялися за такими симптомами, як біль у вусі, дратівливість, порушення сну.

При ретроспективному аналізі вивчалась необхідність призначення пацієнтам додаткової знеболюючої терапії. Її необхідність була в перші дні лікування: на D2 і D3 – по 3,2% пацієнтів в основній групі та, відповідно, 16,7% та 6,7% – в контрольній. Достовірної різниці у призначенні додаткового знеболення пацієнтам основної та контрольної групи не відмічено ($p > 0,05$).

Отримані результати відображають нечисленні дані, опубліковані в літературі, які доводять високу терапевтичну ефективність як системного, так і топічного знеболення у пацієнтів із ГСО [16, 26]. Результати демонструють тенденцію до покращення

суб'єктивних проявів ГСО на D2 і D3 при використанні топічного знеболення, однак різниця в показниках недостовірною. Отримані нами дані корелюють з опублікованими даними, які вказують на те, що ібупрофен та 1% лідокаїнові вушні краплі для місцевого застосування є ефективними у полегшенні болю у вухах у дітей з ГСО [16, 20]. Таким чином, отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що топічна комбінація протизапального препарату феназону з анестетиком лідокаїном демонструє активну знеболюючу активність з перших діб лікування, а необхідність додаткового знеболення не має достовірної різниці із системним ібупрофеном.

Відомо, що суттєвим недоліком системних нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ібупрофен, є високий рівень побічних ефектів, зокрема гастроентерологічних. Зареєстрованими побічними реакціями, описаними в інструкції з використання, є порушення апетиту, нудота, блювання, відчуття дискомфорту в епігастрії та інші, що спостерігалися при короткотривалому застосуванні ібупрофену у безрецептурних дозах. У дослідженні аналізувався такий симптом, як порушення апетиту. Показано, що у пацієнтів контрольної групи порівняно з основною групою спостерігались значні відмінності ($p < 0,05$) за динамікою вказаного показника на D2, а також починаючи з D7 по D10. Достовірною різницею в показнику зниження апетиту спричинила таку ж різницю в сумарній бальній оцінці симптомів у пацієнтів на D 8-10. Отримані нами дані співпадають з даними літератури стосовно того, що при високій знеболюючій активності системних препаратів, великим недоліком є високий рівень побічних ефектів. Лікарям загальної практики рекомендується ретельно зважувати потенційну користь НПЗП та їх можливу шкоду [17].

Таким чином, при десятидобовому періоді спостереження у пацієнтів основної та контрольної групи на фоні використання топічної чи системної анальгетичної терапії спостерігається регресія симптомів гострого середнього отиту, що дозволяє оцінити динаміку захворювання як «достовірно позитивну». Зменшення виразності симптомів при використанні топічної комбінації фена-

зону з лідокаїном корелює з динамікою їх регресії при призначенні системного ібупрофену, що свідчить про доцільність використання топічного знеболення. Висока знеболююча активність топічної комбінації лідокаїну з феназином супроводжується достовірно меншою кількістю побічних ефектів порівняно із системним знеболенням. Тому препарат для місцевого знеболення має значну перевагу стосовно системних побічних ефектів.

Висновки

Протибольова терапія у пацієнтів з ГСО з використанням топічної комбінації феназону з лідокаїном забезпечує вираже-

ний клінічний ефект в перші доби лікування, а необхідність призначення додаткового знеболення при топічній корекції вушного больового синдрому не має достовірних відмінностей із системним застосуванням ібупрофену ($p > 0,05$).

Системна знеболююча терапія з використанням ібупрофену супроводжується достовірно більшою кількістю небажаних побічних ефектів порівняно із топічним застосуванням комбінації феназону з лідокаїном ($p < 0,05$).

Включення анальгетичної монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном в схему лікування пацієнтів з ГСО доцільно в рамках стратегії адекватного знеболення.

References

1. Gaddey HL, Wright MT, Nelson TN. Otitis Media: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2019 Sep 15;100(6):350-356.
2. Martín DL, Pérez RP, Campos LM, Álvarez JA, de la Calle Cabrera T, Huerta IJ, et al. Update of the consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media and sinusitis. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023 May;98(5):362-372. doi: 10.1016/j.anpede.2023.03.006.
3. Acute otitis media. Evidence-based clinical practice. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf. [In Ukrainian].
4. Hayashi T, Kitamura K, Hashimoto S, Hotomi M, Kojima H, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children – 2018 update. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Aug;47(4):493-526. doi: 10.1016/j.anl.2020.05.019.
5. Holm NH, Rusan M, Ovesen T. Acute otitis media and antibiotics – a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(11):A04200272. <https://ugeskriftet.dk/dmj/acute-otitis-media-and-antibiotics-systematic-review>.
6. Shirai N, Preciado D. Otitis media: what is new? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Dec;27(6):495-498. doi: 10.1097/MOO.0000000000000591.
7. Jamal A, Alsabea A, Tarakme M, Safar A. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children. *Cureus*. 2022 Aug 15;14(8):e28019. doi: 10.7759/cureus.28019.
8. Danishyar A, Ashurst JV. Acute Otitis Media. 2023 Apr 15. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29262176.
9. Hay AD, Moore MV, Taylor J, Turner N, Noble S, Cabral C, et al. Immediate oral versus immediate topical versus delayed oral antibiotics for children with acute otitis media with discharge: the REST three-arm non-inferiority electronic platform-supported RCT. *Health Technol Assess*. 2021 Nov;25(67):1-76. doi: 10.3310/hta25670.
10. Meng W, Huang DD, Li GF, Sun ZH, He SB. Evaluation of Clinical Graded Treatment of Acute Nonsuppurative Otitis Media in Children with Acute Upper Respiratory Tract Infection. *Neural Plast*. 2021 Apr 2;2021:5517209. doi: 10.1155/2021/5517209.
11. Hwa TP, Brant JA. Evaluation and Management of Otitis Media. *Med Clin North Am*. 2021 Sep;105(5):813-826. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.004.
12. van Uum RT, Venekamp RP, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Anthierens S. Pain management in acute otitis media: a qualitative study of parents' views and expectations. *BMC Fam Pract*. 2019 Jan 23;20(1):18. doi: 10.1186/s12875-019-0908-9.
13. van Uum RT, Venekamp RP, Zuithoff NP, Sjoukes A, van de Pol AC, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ. Improving pain management in childhood acute otitis media in general practice: a cluster randomised controlled trial of a GP-targeted educational intervention. *Br J Gen Pract*. 2020 Oct 1;70(699):e684-e695. doi: 10.3399/bjgp20X712589.
14. Uitti JM, Salanterä S, Laine MK, Tähtinen PA, Ruohola A. Adaptation of pain scales for parent observation: are pain scales and symptoms useful in detecting pain of young children with the suspi-

- cion of acute otitis media? BMC Pediatr. 2018 Dec 20;18(1):392. doi: 10.1186/s12887-018-1361-y.
15. Lee MC, Kavalieratos D, Alberty A, Groff D, Haralam MA, Shaikh N. Parents' experiences caring for children with acute otitis media: a qualitative analysis. BMC Prim Care. 2022 May 23;23(1):123. doi: 10.1186/s12875-022-01737-4.
 16. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. BMJ Open. 2020 May 5;10(5):e035343. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035343.
 17. Sjoukes A, Venekamp RP, van de Pol AC, Hay AD, Little P, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12(12): CD011534. doi: 10.1002/14651858.CD011534. pub2.
 18. Fay DL, Schellhase KG, Wujek D. Naturopathic ear drops minimally effective for acute otitis media. J Fam Pract. 2003 Sep;52(9):673, 676.
 19. Taylor JA, Jacobs J. Homeopathic ear drops as an adjunct to standard therapy in children with acute otitis media. Homeopathy. 2011 Jul;100(3):109-15. doi: 10.1016/j.homp.2011.03.002.
 20. Kara A, Büyükcım A, Sütçü M, Sali E, Bozdemir ŞE, Kara M, et al. The effectiveness of topical 1% lidocaine with systemic oral analgesics for ear pain with acute otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022 May;156:111116. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111116.
 21. van Uum RT, Venekamp RP, Sjoukes A, van de Pol AC, de Wit GA, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ. Optimising pain management in children with acute otitis media through a primary care-based multifaceted educational intervention: study protocol for a cluster randomised controlled trial. Trials. 2018 Sep 17;19(1):501. doi: 10.1186/s13063-018-2880-4.
 22. Michel O. Pain Relief by Analgesic Eardrops: Paradigm Shift in the Treatment of Acute Otitis Media? Drug Res (Stuttg). 2021 Sep;71(7):363-371. doi: 10.1055/a-1494-3087.
 23. de Sévaux JLH, Damoiseaux RAMJ, Hullegie S, Sanders EAM, de Wit GA, Zuithoff NPA, et al. Effectiveness of analgesic ear drops as add-on treatment to oral analgesics in children with acute otitis media: study protocol of the OPTIMA pragmatic randomised controlled trial. BMJ Open. 2023 Feb 22;13(2):e062071. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062071.
 24. Marc Verleye, Isabelle Heulard and Jean-Marie Gillardin. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. Pharmacol Res. 2000 May;41(5):539-42. doi: 10.1006/phrs.1999.0619.
 25. François M. [Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis]. Ann Pediatr (Paris). 1993 Sep; 40(7):481-4. [Article in French].
 26. Popovych VI. [Acute otitis media: effective pain control]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 2015;(3):81-7. [Article in Ukrainian].
 27. Popovich VI. [Control of pain and inflammation in patients with nonperforated acute otitis media]. Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej. 2018;(1):47-56. [Article in Ukrainian].

Надійшла до редакції 25.08.2023

© В.І. Попович, І.В. Кошель, О.М. Малофійчук, Л.І. Пілецька, Н.М. Капустіна, 2023

Перспективи подальших досліджень полягає у подальшому вивченні ефективності топічного знеболення комбінацією феназону з лідокаїном в рамках призначення відкладеної антибактеріальної терапії у пацієнтів із гострим середнім отитом.

Заява про фінансування

Ця робота була частково підтримана компанією Biocodex Ukraine. Покриття витрат на збір та статистичну обробку даних.

Заява про конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

РЕТРОСПЕКТИВНЕ ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИБОЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВОЮ КОМБІНАЦІЄЮ ФЕНАЗОНУ З ЛІДОКАЇНОМ ТА СИСТЕМНОГО ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДІТЕЙ

¹Попович ВІ, ²Кошель ІВ, ³Малофійчук ОМ, ⁴Пілецька ЛІ, ³Капустіна НМ

¹Львівський медичний університет

²Івано-Франківський національний медичний університет

³Житомирська обласна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського

⁴Івано-Франківська обласна дитяча лікарня

А н о т а ц і я

Найчастішими симптомами гострого середнього отиту є біль у вусі, тому згідно сучасних рекомендацій основною метою лікування має бути полегшення болю у вусі. Недоліком системних протибольових препаратів є їх уповільнена дія та високий рівень побічних ефектів. Перспектива полягає у корекції больового синдрому шляхом використання препаратів для місцевого знеболення.

Мета: порівняльна оцінка ефективності місцевого використання комбінації феназону з лідокаїном і системного знеболення з використанням ібупрофену в рамках протибольової терапії у дітей із гострим середнім отитом.

Матеріали та методи: В ретроспективний аналіз включено 61 пацієнта, які отримували комбіновані вушні краплі феназону з лідокаїном (Отіпакс) (основна група) або ібупрофен (контрольна група).

Критерії оцінки: зменшення виразності симптомів захворювання, оцінених згідно 10 бальної візуально-аналогової шкали протягом 10-денного спостереження порівняно із 1-м візитом, необхідність призначення додаткової знеболюючої терапії, кількість побічних реакцій

Результати: Топічна комбінація протизапального препарату феназону з анестетиком лідокаїном демонструє виражену знеболюючу активність. Частота необхідності призначення додаткового знеболення при системній чи топічній корекції вушного больового синдрому не має достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Співставима із топічною комбінацією лідокаїну з феназином знеболююча активність системного ібупрофену супроводжується достовірно більшою кількістю побічних ефектів ($p < 0,05$).

Заключення: Протибольова терапія у пацієнтів з ГСО з використанням топічної комбінації феназону з лідокаїном забезпечує виражений клінічний ефект, а необхідність призначення додаткового знеболення при топічній корекції вушного больового синдрому не має достовірних відмінностей із системним ібупрофеном ($p > 0,05$). Системна знеболююча терапія з використанням ібупрофену супроводжується достовірно більшою кількістю небажаних побічних ефектів порівняно із топічною комбінацією феназону з лідокаїном ($p < 0,05$). Включення анальгетичної монотерапії комбінацією феназону з лідокаїном в схему лікування пацієнтів з ГСО доцільно в рамках стратегії адекватного знеболення.

Ключові слова: гострий отит, респіраторні інфекції, діти, лікування, знеболення.

A RETROSPECTIVE COMPARISON OF THE EFFICACY OF PAIN MANAGEMENT WITH A LOCAL APPLICATION OF PHENAZONE AND LIDOCAINE AND SYSTEMIC IBUPROFEN IN TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

¹Popovych VI, ²Koshel IV, ³Malofichuk OM, ⁴Piletska LI, ³Kapustina NM

¹Lviv Medical University

²Ivano-Frankivsk National Medical University

³Zhytomyr Regional Herbachevskyi Clinical Hospital

⁴Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital

Abstract

Ear pain is the most common symptom of acute otitis media (AOM); thus, according to current guidelines, the main goal of treatment should be to relieve ear pain. A drawback of systemic painkillers is their slow onset of action and a high frequency of side effects. The use of local anesthetic agents holds promising potential for correcting pain syndrome.

Aim: to comparatively evaluate the efficacy of a local application of phenazone in combination with lidocaine and systemic pain management with ibuprofen as components of analgesic drug therapy in children with AOM.

Methods: A retrospective analysis included 61 patients who received Otipax ear drops containing phenazone and lidocaine (the main group) or ibuprofen (the control group).

Evaluation criteria: reduction in the severity of disease symptoms on a 10-point visual analogue scale during the 10-day observation period in comparison to the first visit, the need for additional pain relief therapy, and the number of side effects.

Results: The topical application of the anti-inflammatory agent phenazone in combination with the anesthetic lidocaine demonstrates a significant analgesic effect. The frequency of using additional pain relief during systemic or topical correction of ear pain syndrome shows no significant differences ($p>0.05$). Compared to topical application of phenazone in combination with lidocaine, the analgesic effect of systemic ibuprofen is accompanied by a significantly higher number of side effects ($p<0.05$).

Conclusion: In patients with AOM, pain management using the topical combination of phenazone and lidocaine provides a pronounced clinical effect and the need for additional pain relief during topical correction of ear pain syndrome shows no significant differences compared to systemic ibuprofen ($p>0.05$). Systemic ibuprofen for pain relief is associated with a significantly higher occurrence of undesired adverse effects compared to the topical combination of phenazone and lidocaine ($p<0.05$). The inclusion of analgetic monotherapy, specifically phenazone in combination with lidocaine, in the treatment regimen for patients with AOM is reasonable as a component of an adequate pain management strategy.

Keywords: acute otitis, respiratory infections, children, pain management