

УДК 615.015.32.03:616.98-053.2

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ГОМЕОПАТИЧНОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙ ВЕРХНІХ ДИХАТЕЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

В.Г. Майданник, В.В. Абабков, П. Клемент¹, І.О. Мітюряєва,
Ю. Буркарт¹, Н.В. Молочек

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
¹Deutsche Homöopathie Union, Karlsruhe, Germany

Efficacy of the homeopathic combined preparation in the treatment of upper respiratory tract infections in preschool children

Maidannyk V.G., Ababkov V.V., ¹Klement P., Mitiuriaeva I.F., ¹Burkart J., Molochek N.V.
A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
¹Deutsche Homöopathie Union, Karlsruhe, Germany

Background: Upper respiratory tract infections (URTI) are very common and associated with considerable healthcare costs. We evaluated the clinical benefit of a homeopathic add-on therapy.

Patients and Methods: In this randomized controlled multinational clinical trial, patients (age range 1-6 years) with feverish URTI received either on-demand symptomatic standard treatment (ST group: paracetamol, ambroxol, and/or oxymetazoline), or homeopathic medication (IFC group: Influcid®) for 7 days plus the same on-demand standard treatment. URTI symptoms were assessed using the Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21. Response at day 4, defined as absence of fever and absence or very mild degree of URTI symptoms, was the primary outcome measure.

Results: 96 patients (46 IFC group, 50 ST group) were randomized in 12 Ukrainian centers. The responder rate on day 4 was 8,7% in the IFC group and 2,0% in the ST group (Δ IFC-ST = 6,7%, 95% confidence interval -4,4–17,8%). The IFC group used less symptomatic medication, and symptoms were alleviated 1-2 days earlier. One more important parameter of the treatment efficacy is the time to resolution of individual symptom. In the group of children taking only symptomatic medication (the ST group), the symptom resolution in 50% was stated on the tenth day (in average 9,82), the same parameter in the IFC group was stated on the 7th day (in average 7,08). It means that the duration of the symptom resolution in 50% of children in the IFC group was almost three days (-2,75) shorter. One child taking Influcid stopped the therapy because of the adverse event acute tonsillitis, when 3 children in the symptomatic group stopped the therapy due to the presence of the bronchiolitis (1 child) and otitis media (2 children). However all adverse events were considered by the physicians as having no causal relationship with the taken drugs.

Conclusion: The preschool age children treated with the homeopathic product, Influcid®, in addition to a standard therapy, showed the reduction of the duration of the URTI, diminished need in the use of the conventional drugs of the symptomatic treatment and good tolerance of the homeopathic product.

Keywords: upper respiratory tract infections, treatment, Influcid®, children.

Эффективность применения гомеопатического комбинированного препарата при лечении инфекции верхних дыхательных путей у детей дошкольного возраста**Майданник В.Г., Абабков В.В., ¹Клемент П., Митюрёва И.А., ¹Буркарт Ю., Молочек Н.В.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина****¹Немецкий гомеопатический союз, Карлсруе, Германия**

Актуализация проблемы: Распространенность инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) чрезвычайно высока, что сопровождается значительными медицинскими расходами. В настоящем исследовании была проведена оценка клинических преимуществ гомеопатического препарата при его применении в комплексной терапии.

Пациенты и методы: В данное рандомизированное контролируемое клиническое исследование были включены пациенты (диапазон возраста: 1-6 лет) с ИВДП, сопровождающихся лихорадкой, которые проходили либо только курс стандартного симптоматического лечения (группа ST: парацетамол, амброксол и/или оксиметазолин), либо получали еще дополнительно комплексный гомеопатический препарат (группа IFC: Инфлюцид®) в течение 7 дней в дополнение к стандартному лечению. Симптомы ИВДП оценивались с использованием Висконсинского опросника, состоящего из 21 пункта по симптомам поражения верхних дыхательных путей (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey-21). Первичным критерием эффективности являлась клиническая динамика симптомов у пациента на 4-й день – так называемый «ответ на лечение», который определялся как отсутствие лихорадки и отсутствие или очень незначительная выраженность симптомов ИВДП.

Результаты: В 12 центрах Украины были рандомизированы 96 пациентов (46 группа IFC, 50 группа ST). «Ответ на лечение» на 4-й день был отмечен у 8,7% пациентов в группе IFC и у 2,0% в группе ST ($\Delta IFC-ST = 6,7\%$; 95%-ный доверительный интервал: -4,4- 17,8%). Пациенты из группы IFC применяли меньше препаратов для симптоматического лечения, а симптомы у них исчезали на 2,75 дня раньше. Что касается нежелательных эффектов, то у одного ребенка из группы, получавших Инфлюцид®, лечение было прекращено из-за острого тонзиллита, а в группе ST лечение было прекращено из-за наличия бронхиолита (1 ребенок) и острого среднего отита (2 ребенка). Однако все неблагоприятные события врачи считали, что отсутствуют причинные связи с применяемыми лекарствами.

Вывод: У детей дошкольного возраста, которым применяли гомеопатический лекарственный препарат Инфлюцид® в дополнение к обычной стандартной терапии, отмечалось сокращение продолжительности ИВДП, снижение потребности в применении традиционных средств симптоматического лечения и хорошая переносимость гомеопатического препарата.

Ключевые слова: инфекции верхних дыхательных путей, лечение, Инфлюцид®, дети.

Адреса для корреспонденції:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) є найбільш поширеними і мало контрольованими хворобами дитячого віку. ІВДШ становлять до 90% всієї інфекційної патології в дитячому віці. Згідно з офіційними даними ВООЗ, захворюваність на ІВДШ в світі становить близько 10 млрд випадків щороку. Найбільш висока захворюваність ІВДШ спостерігається серед дітей раннього віку. Зокрема, серед дітей до 5-річного віку хворіють на ІВДШ більше 50% дітей, а в віці 5-12 років – 30% [38]. Щороку в абсолютних цифрах це складає 4-5 млн смертей [28].

Щорічно в Україні реєструється до 5 млн випадків ІВДШ. Рівень захворюваності на ІВДШ перевищує рівень всіх інших інфекцій серед дітей в 7-7,5 разів та в 1,5-3 рази більше, ніж у дорослих. При цьому економічний збиток тільки від грипу становить близько 400 млн грн на рік.

Відомо, що причиною ІВДШ можуть бути понад 200 різних інфекційних агентів. Перш за все, це віруси, зокрема, найчастіше виявляються риновіруси (23,1-49%), респіраторно-синцитіальні віруси (12,7-22,8%), аденовіруси (9,3-29,9%), віруси грипу різних антигенних типів і варіантів (17,8-21,6%), парагрипу (12,7%) та інші [14, 16, 27]. Але нерідко розвиток ІВДШ може бути обумовлений вірусно-бактеріальними асоціаціями [24]. Широка варіабельність діагностики різних варіантів збудників ІВДШ пов'язана, на думку багатьох дослідників, з порою року дослідження [16].

В дебюті ІВДШ у дітей найбільш частими симптомами є загальне нездужання, закладеність і виділення з носа, біль у горлі і лихоманка, яка часто має фебрильний характер $>38^{\circ}\text{C}$ протягом 1-2 днів (іноді до 5 днів) і пов'язана переважно з грипом (53%) та іншими вірусами, але менш ймовірно з риновірусною інфекцією (12%) [14]. Пізніше виникає денний і нічний кашель. Як правило, симптоми досягають максимуму на 3-4-й день і зникають протягом 10 (у 72% дітей) або 15 (у 94%) днів [14]. Нерідко при ІВДШ спостерігаються ускладнення у вигляді синуситу, гострого середнього отиту, пневмонії та інших патологічних станів [11, 14, 25].

Що стосується лікування дітей, які хворіють на ІВДШ, то до тепер не існує обґрунтованих ефективних і безпечних етіологічних та патогенетичних методів, адже існуючі прямі протівірусні засоби мають низьку ефективність та значні побічні ефекти, а антибіотики, які часто застосовують в цій ситуації недоцільні [26, 36, 37]. Антибіотики доцільно призначати лише у випадках наявності бактеріальних агентів та змішаної вірусно-бактеріальної інфекції [24]. Саме тому сучасний арсенал лікарських засобів при ІВДШ включає лише симптоматичну терапію з використанням таких груп препаратів як жарознижуючі, протизапальні, протикашльові, відхаркуючі, антигістамінні та деякі інші засоби. В цих випадках надзвичайно важливим є раціональний та обґрунтований вибір лікарських препаратів, які повинні містити комплекс діючих речо-

вин і мати поліфармакотерапевтичні ефекти, які направлені на різні симптоматичні прояви захворювання [17]. Тому ідеальний протизастудний препарат повинен характеризуватися різноплановою фармакологічною дією, що дозволяє уникнути поліпрагмазії та мати максимальну ефективність і не викликати (або мати мінімум) побічних реакцій. Вказаним вимогам найчастіше відповідають гомеопатичні засоби, які у первинній медичній допомозі не поступаються звичайному традиційному лікуванню, особливо у дітей раннього віку [7, 22]. Як відомо, гомеопатичні препарати застосовуються вже понад 200 років, а основною метою їх застосування є стимуляція власних захисних сил організму та ліквідація основних симптомів захворювань. Зокрема, було показано, що гомеопатичні засоби досить ефективно знижують тяжкість симптомів простуди з першого дня їх призначення [20], зменшують частоту скарг та симптоматики, а також необхідність застосування антибіотиків [21, 40]. Крім того, нещодавно було переконливо показано, що гомеопатичні засоби мають профілактичний потенціал і до мінімуму зменшують частоту епізодів грипу та інших ІВДШ [31].

Нашу увагу привернув гомеопатичний препарат Інфлюцид® (IFC, Німецький Гомеопатичний Союз, Карлсруе, Німеччина), який використовується в Німеччині з 1928 року, а нині в 24 країнах світу. Інфлюцид® містить фіксовану комбінацію з шести окремих гомеопатичних речовин, які впливають на широкий спектр симптомів ІВДШ. Попередні дослідження показали, що даний препарат ефективний і безпечний при лікуванні типових симптомів застуди як у дорослих, так і у дітей [18, 23].

Основна мета нашого дослідження полягала в тому, щоб оцінити ефективність і безпечність препарату Інфлюцид® (IFC) в якості доповнення до стандартного симптоматичного лікування ІВДШ у дорослих і дітей. Основним показником ефективності була «відповідь на лікування», яку визначали як виконання наступних двох критеріїв одночасно: 1) середня температура в аксиллярній області на 4-ий день становила $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ і 2) клінічні симптоми виражені в слабкому ступені або відсутні зовсім. Результати цього дослідження повністю викладені в публікації Thinesse-Mallwitz та співавт. [35]. Враховуючи широке використання гомеопатії у дітей, ми прагнули краще розрізнити і диференціювати ефективність препарату в українських дітей у віці від 1 до 6 років. Ця стаття повідомляє результати дослідження цієї підгрупи дітей, хворих на ІВДШ.

Матеріал і методи дослідження. Рандомізоване, паралельно-групове, відкрите, багатоцентрове клінічне дослідження зі стандартною терапією (ST) в якості контролю було проведено відповідно до Керівництва ICH (Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини) з

Належної клінічної практики і відповідало принципам Гельсінської декларації. Пацієнти відбиралися з листопада 2010 року по квітень 2011 року в 10 центрах в Німеччині (4 лікарі загальної практики і 6 педіатрів) та в 12 центрах в Україні (4 лікарі загальної практики і 8 педіатрів), що було схвалено відповідним етичним комітетом і уповноваженими інстанціями. Діти представленої субпопуляції були набрані у 8 з 12 центрів в Україні (усі лікарями-педіатрами).

Пацієнти, які за клінічними даними підходили для дослідження і давали письмову інформовану згоду, проходили рандомізацію, за результатами якої вони отримували або тільки необхідне симптоматичне стандартне лікування (група ST: парацетамол, амброксол і/або оксиметазолін), або таке ж стандартне лікування в комбінації з препаратом Інфлюцид® (IFC) в якості додаткового засобу протягом 7 днів (група IFC). Рандомізація проводилася централізовано блоками по 4 пацієнти з використанням програми для генерації випадкової послідовності SAS версії 9.1 (SAS Institute Inc., Кері, Північна Кароліна, США). Пацієнтам, які відповідали критеріям, послідовно присвоювалися номери в порядку їх включення в дослідження. Ця процедура належним чином забезпечувала маскуваність схем лікування, призначених випадковим чином.

Пацієнти та їх батьки вели щоденник і вимірювали температуру тіла в аксиллярній області кілька разів на день. Дослідники обстежували пацієнтів в рамках вихідної оцінки (візит в 1-ий день), потім на 4-ий, 8-ий і 15-ий дні; крім того, дослідники дзвонили пацієнтам по телефону на 2-ий і 3-ий дні.

В дослідженні використовували таблетки Інфлюцид®, що містили фіксовану комбінацію наступних окремих гомеопатичних речовин (цифра після букви D відповідає кількості етапів десятикратного розведення): Aconitum (аконіт) D3, Bryonia (червоний або білий переступень) D2, Eupatorium perfoliatum (посконник) D1, Gelsemium (жовтий жасмін) D3, Ipecacuanha (іпекакуана) D3 і Phosphorus (фосфор) D5. У перші 72 години діти (<6 років) повинні були приймати 8 таблеток в день (1 таблетку кожні 2 години), а в наступні 96 годин – по 1 таблетці 3 рази на добу. Як засоби стандартного симптоматичного лікування всім пацієнтам пропонували застосовувати в міру необхідності парацетамол у вигляді сиропу, амброксол у вигляді сиропу і оксиметазолін у вигляді назального спрею (тобто відповідно жарознижуючий засіб, відхаркуючий засіб і назальний деконгестант).

Діти з клінічними ознаками та симптомами ІВДШ, що супроводжувалися лихоманкою $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (температура в аксиллярній області) і тривалістю до 24 годин, проходили скринінг на відповідність критеріям. У табл. 1 перераховані всі критерії включення і виключення для повного випробування.

Таблиця 1

Критерії відповідності протоколу дослідження

Критерії включення	Критерії виключення
Пацієнти віком від 1 року до 65 років Діагноз ІВДШ за наступними симптомами, тривалістю 24 години або менше: а) Лихоманка (температура в аксиллярній області $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$) б) Як мінімум 1 із симптомів ІВДШ: Назальний симптом (закладеність носа, нежить, чхання) Фарингеальний симптом (першіння в горлі, біль в горлі, почервоніння горла) Кашель (без підозри на гостре захворювання нижніх дихальних шляхів) в) Як мінімум 1 загальний симптом: Відчуття стомлення Слабкість Біль в тілі Роздратованість, плаксивість або зниження активності (тільки для дітей) Письмова інформована згода Бажання і зданість виконувати всі процедури дослідження	Тяжка або ускладнена форма ІВДШ Ознаки гострого захворювання нижніх дихальних шляхів Поточні симптоми, що викликані в основному будь-яким іншим гострим ЛОР-захворюванням (вуха, горла, носа) Наявність хронічного запального захворювання ЛОР-органів або дихальних шляхів Обструктивні анатомічні порушення в носоглотці Тяжкі супутні захворювання, включаючи злоякісні пухлини, які діагностовані протягом 5 років до включення Непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або синдром мальабсорбції глюкози і галактози Гіперчутливість до будь-яких інших компонентів і/або допоміжних речовин IFC Гіперчутливість до будь-яких інших компонентів і/або допоміжних речовин, а також будь-які відомі протипоказання до застосування одного з препаратів для симптоматичного лікування Позитивний результат швидкого тесту на β -гемолітичні стрептококи групи А (GABHS) Застосування антибіотиків, глюкокортикостероїдів, імуномодуляторів або антигістамінних засобів в протягом 4 тижнів до включення або на момент включення, а також поточне захворювання, яке потребує застосування цих препаратів в ході дослідження Захворювання, яке потребує застосування протівірусних препаратів Застосування жарознижуючих препаратів, назальних деконгестантів, відхаркувальних засобів і/або будь-яких інших препаратів для лікування застуди або способів полегшення ІВДП, наприклад, місцевих анестетиків, протизапальних препаратів, протикашльових засобів, гомеопатичних препаратів, харчових добавок або препаратів, що містять цинк, ехінацею, часник або вітамін С (≥ 100 мг/добу), протягом 7 днів до включення або на момент включення Активне куріння або встановлена або підозрювана наркоманія Неправильна контрацепція, вагітність, лактація або бажання завагітніти або годувати грудьми Участь в іншому клінічному дослідженні протягом 3 місяців до включення Неможливість або нездатність зрозуміти суть, значення і цілі дослідження

Симптоми ІВДШ оцінювали з використанням Вісконсінського опитувальника 21 за симптомами верхніх дихальних шляхів (WURSS-21), який включає в себе 21 питання за якістю життя, пов'язаному зі здоров'ям і даними симптомами. У тому числі 1 питання по тяжкості захворювання в цілому, 10 питань за симптомами, 9 питань щодо порушення функції і якість життя і 1 питання по загальним змінам; оцінки даються за семибальною

шкалою Ликерта [5, 6]. Опитувальник WURSS-21 був перекладений на українську і російську мови, затверджений шляхом зворотнього перекладу і когнітивних інтерв'ю. «Відповідь на лікування» вважався підтвердженням, якщо бал за першим пунктом опитувальника WURSS-21 «Як ви себе сьогодні почуваєте?» Вранці і ввечері 4-го дня був 0 («не відчуваю себе хворим») або 1 («дуже легкі симптоми»).

Додатковими показниками ефективності служили: частка пацієнтів з «відповіддю на лікування», що наступило у інший день (не на 4-й день); час до ослаблення симптомів (по балу першого пункту опитувальника WURSS-21 ≤ 1); частка пацієнтів, у яких в період спостереження їх звичайна повсякденна активність відновилася до нормального рівня; тяжкість і процес перебігу інфекції, вимірювані як площа під кривою (AUC) для сумарного балу за шкалою WURSS-21 (пункти 2-20 опитувальника WURSS-21) і зведеного індексу симптомів WURSS (пункти 2-11 опитувальника WURSS-21), а також індексу якості життя WURSS (пункти 12-20 опитувальника WURSS-21, а крім того головний біль, біль в кінцівках, слабкість, відсутність апетиту, дратівливість і зниження активності), обсяг і тривалість лікування парацетамолом, амброксолом і оксиметазоліном, відсутність лихоманки, гіперемія слизової оболонки і порушення носового дихання. Безпеку призначеного лікування оцінювали на підставі виникнення небажаних явищ.

Статистичний аналіз проводився за принципом «намір проводити лікування» («intention-to-treat», ITT). ITT-вибірка включала пацієнтів, які пройшли рандомізацію і для яких була проведена по меншій мірі 1 оцінка ефективності після візиту вихідної оцінки. Крім того, проводився аналіз «по протоколу». Аналіз безпеки охоплював всіх рандомізованих пацієнтів. При відсутності даних (в тому числі, коли пацієнт достроково вибував з дослідження) застосовувалася процедура перенесення вперед останнього доступного спостереження («last observation carry forward», LOCF). «Відповідь на лікування» аналізувалася з використанням критерію хі-квадрат (χ^2). Для пошукових міжгрупових аналізів застосовувався U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U test, MWU). Відмінності між схемами лікування були також представлені у вигляді оцінок зсуву положення Ходжес-Лемана (Hodges-Lehmann, HL) та їх 95%-них довірчих інтервалів (ДІ). Помилка I роду

(альфа) була задана на рівні 0,05. Для тестування численних додаткових показників ніякої корекції не проводилося, тому (не дивлячись на статистичну значущість) допускався випадковий характер деяких з них. Результати додаткових аналізів інтерпретувалися головним чином виходячи зі ступеня їх відповідності результатам основного аналізу.

Під спостереженням перебувало 523 хворих, з них 96 дітей в Україні віком до 6 років. Їх середній вік становив $3,27 \pm 1,33$ років (в межах від 1 до 5 років). Діти були рандомізовані на дві вікові групи: <3 років – 32 (33,3%) дитини і 3-6 років – 64 (66,7%) дитини. Серед обстежених даної групи було 49 (51%) хлопчиків та 47 (49%) дівчаток.

В залежності від характеру терапії вказана група хворих була розподілена на 2 підгрупи: I підгрупа (IFC) – діти підгрупи дослідження (46-47,9%) отримували Інфлюцид і стандартну терапію; II підгрупа (ST) – діти контрольної підгрупи (50-52,1%) отримували стандартну терапію. В контрольній групі було 18 (36%) дітей до 3 років і 32 (64%) дитини віком 3-6 років. В групі дітей, які отримували Інфлюцид було 14 (30,4%) дітей до 3 років та 32 (69,6) дитини віком 3-6 років, тобто вказані групи хворих статистично не відрізнялися за віком (рис.1).

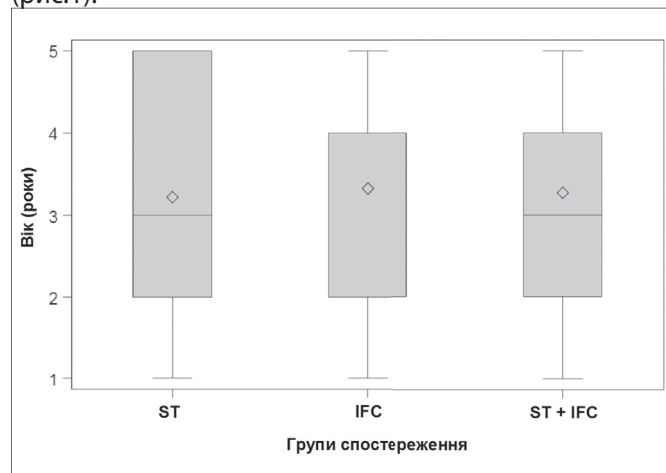


Рис. 1. Розподіл дітей, які знаходилися під спостереженням, за віком

Обидві групи дітей, які знаходилися під спостереженням, суттєво не розрізнялися ні за вихідними демографічними показниками, ні за клінічними характеристиками (табл. 2). Аналіз на наявність вірусів грипу А і В показав, що вказаними вірусами були інфіковані лише 8 (8,3%) дітей з ІВДШ (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння груп за демографічними, клінічним та іншими характеристиками на підставі аналізу вибірки «за наміром проводити лікування» (ІТТ-аналіз)

Характеристики	Група IFC, n=46	Група ST, n=50
Вік, роки		
Mean ± SD	3,3 ± 1,3	3,2 ± 1,4
Медіана	4,0	3,0
P25% - P75%	2,0 - 4,0	2,0 - 5,0
Min - Max	1,0 - 5,0	1,0 - 5,0
Стать, n (%) ^a		
Чоловіча	23 (50)	26 (52)
Жіноча	23 (50)	24 (48)
Зріст, см		
Mean ± SD	101,6 ± 12,5	100,3 ± 12,3
Медіана (P25% - P75%)	104 (92 - 110)	98,5 (92 - 111)
Маса тіла, кг		
Mean ± SD	17,2 ± 4,0	16,6 ± 3,0
Медіана (P25% - P75%)	16,9 (14,3 - 19,5)	16,0 (14,5 - 19,0)
Результати аналізу на вірус грипу (ПЛР-аналіз), n(%) ^a		
Віруси грипу А і В не виявлені	43 (89%)	45 (90%)
Виявлений вірус грипу А	-	3 (6%)
Виявлений вірус грипу В	3 (7%)	2 (4%)
Температура тіла при вихідній оцінці, Mean ± SD, °C	38,0±0,3	38,0±0,3
Основні симптоми ІВДШ при вихідній оцінці, n (%) ^a		
Гіперемія слизових оболонок	42 (91%)	49 (98%)
Порушення носового дихання	42 (91%)	44 (88%)
Порушення здатності виконувати повсякденні дії	40 (87%)	47 (94%)
Назальні симптоми	43 (94%)	46 (92%)
Фарингеальні симптоми	41 (89%)	47 (94%)
Кашель	34 (74%)	38 (76%)
Почуття стомлення	44 (96%)	48 (96%)
Слабкість	45 (98%)	50 (100%)
Ломота в тілі	27 (59%)	32 (64%)
Раздратованість/плаксивість	44 (96%)	49 (98%)
Зниження активності	45 (98%)	50 (100%)
Загальний бал за шкалою WURSS-21 при вихідній оцінці (Mean ± SD)	71,7 ± 22,3	74,6 ± 18,9

Примітка: ^a Процент округляти до найближчого цілого значення.

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; Mean – середнє значення показника; SD – стандартне відхилення показника.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ефективність терапії нами оцінювалась, перш за все, за динамікою клінічних симптомів захворювання. Проведені дослідження показали, що на 4-й день спостереження в групі дітей, які отримували IFC середня аксілярна температура становила 36,9±0,4°C (в межах 36,3-37,7°C), а в групі порівняння – 37,2±0,5°C (в межах 36,3-38,9°C). При цьому процент дітей без лихоманки (≤37,2°C) на 4-й день спостереження в групі, які лікувалися з включенням IFC, становив 80,4% (у 37 із 46 дітей) і лише у 9 (19,6%) дітей не спостерігалось нормалізації температури тіла. В групі дітей, які отримували лише симптоматичні засоби, лихоманка була відсутня у 50,0% дітей (у 25 із 50 дітей) на 4-й день спостереження, що статистично свідчило про відсутність ефекту лише від застосування симптоматичних засобів (P= 0,0018). Таким чином, отримані результати дають можливість стверджувати, що призначення IFC дітям, хворим на ІВДШ сприяє статистично значимій нормалізації температури в аксілярній області вже на 4-й день спостереження (Pχ² <0,01).

Необхідно відзначити, що у дітей, які отримували IFC, спостерігалась більш швидка позитивна динаміка та згасання клінічних проявів захворювання. Зокрема, в цій групі дітей гіперемія слизових оболонок вже на 4-й день спостереження у 15,2% була відсутня, а на 8-й день – у 73,9% дітей, тоді як в групі дітей, які отримували симптоматичні засоби, вказані зміни були відсутні відповідно у 2% та у 52,1% дітей. Утруднене дихання в групі дітей, які отримували симптоматичні засоби, було відсутнє на 4-й день у 12%, а на 8-й день

– у 56,3% дітей, тоді як в групі дітей, які отримували IFC, вже на 4-й день спостереження утруднене дихання було відсутнє у 21,7% дітей, а на 8-й день – у 73,9% дітей. Але вказані показники статистично значимо не відрізнялися в групах пацієнтів, які знаходилися під спостереженням (Pχ² >0,05).

Важливо відзначити, що час, який був необхідний для повернення до нормальної повсякденної діяльності (Time to return to normal daily act) в групі дітей, які отримували IFC, був значно коротшим. Так, в цій групі дітей вже на 4-й день лікування повернення до нормальної повсякденної діяльності спостерігалось у 40% хворих, а на 8-й день – у 75% дітей. В групі дітей, які отримували симптоматичне лікування вказаний показник на 4-й день спостереження становив 14,9%, а на 8-й день – 44,7%. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що призначення IFC дітям, хворим на ІВДШ сприяє статистично більш швидкому поверненню до нормальної повсякденної діяльності (Pχ² <0,05).

Крім того, важливим показником ефективності лікування є відсоток дітей, у яких на 4-ий день спостереження симптоми, які оцінюються за шкалою WURSS-21, були відсутні. В групі IFC цей показник статистично не значимо перевершував показник групи ST (8,7% в групі IFC і 2,0% в групі ST; P =0,1402). Звертає увагу той факт, що ефективність лікування ІВДШ у дітей до 6 років вказаними лікарськими засобами не залежить від віку, оскільки достовірність відмінностей при статистичному аналізі була відсутня.

Необхідно звернути увагу, що, як відомо, головною кінцевою точкою оцінки ефективності лікування є «відповідь

на лікування». Вказаний показник на 4-ий день в групі дітей, які отримували IFC досягався частіше (8,7%), ніж в групі ST (2,0%) ($\Delta IFC-ST = 6,7\%$, 95% ДІ: -4,4-17,8%). При цьому негативне значення оцінки $\Delta IFC-ST$ вказує на більш низький відсоток в межах IFC пацієнтів, ніж у пацієнтів в межах ST. Позитивні значення призводять до протилежного висновку.

На рис. 2 представлені відмінності (за критерієм χ^2) між групами пацієнтів (у процентах) за результатами «відповідь на лікування» протягом усього періоду дослідження (14 днів). Цей рисунок ілюструє більш швидке виникнення «відповіді на лікування» в групі дітей з ІВДШ, які лікувалися IFC. Видима різниця стає статистично значимою на 5-й день ($\Delta IFC-ST = 17,6\%$, 95%ДІ 3,4-31,8%) і особливо на 6-й день ($\Delta IFC-ST = 31,5\%$, 95%ДІ 12,5-50,5%) та досягаючи свого піку на 9-й день ($\Delta IFC-ST = 38,3\%$, 95% ДІ 18,1-58,4%). Відмінності вказаного показника між групами спостереження зберігалися до 12-го дня ($\Delta IFC-ST = 19,3\%$, 95% ДІ 2,3-36,3%).

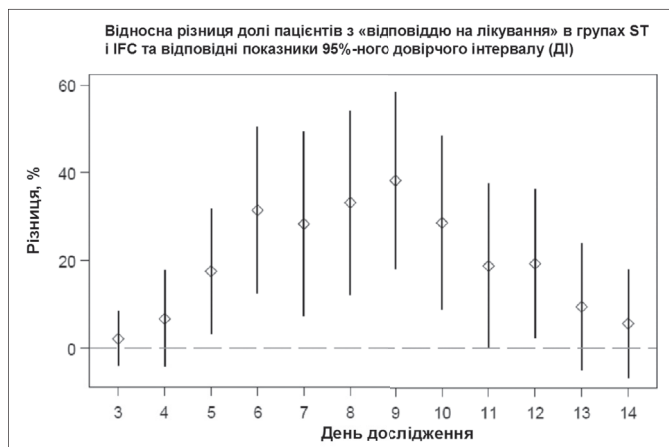


Рис. 2. Міжгрупова різниця (в %) пацієнтів з «відповіддю на лікування» (IFC мінус ST) в різні дні дослідження (з 95%-ним ДІ)

Таблиця 3

Додаткові показники ефективності лікування, аналіз за намірами проводити лікування (ІТТ-аналіз)

Показники ефективності	Група IFC, n=46	Група ST, n=50	MWU, Значення P
Ступінь тяжкості симптомів, медіана (P25, P75) AUC			
Загальний бал за шкалою WURSS-21	614(446,989)	879(653,1327)	0,0017
Індекс симптомів за шкалою WURSS-21 (пункти 2-11)	224(166,427)	378(263,616)	0,0009
Індекс якості життя за шкалою WURSS-21 (пункти 12-20)	363(257,553)	515(397,727)	0,0024
Додаткова анкета зі скарг AUC			
Роздратованість, плаксивість	42(26,52) 61(47,87)		0,0001
Знижена активність	46(34,64)	71(49,83)	0,0004

Значення AUC для сумарного балу за шкалою WURSS-21 і для балів за окремими підшкалами опитувальника говорили про те, що тяжкість захворювання (медіанне значення) в групі IFC в період спостереження була достовірно нижчою.

Таблиця 4

Частота зникнення окремих симптомів, зазначених в пунктах опитувальника WURSS-21 (2-20) і додаткових скарг

Показники ефективності	Пацієнти, n ^A IFC/ST	Оцінка Hodges Lehmann (дні) ^B				MWU ^C Значення P
		Зміна місця	Нижня CL	Середині-на	Верхня CL	
Час до зникнення симптомів, наведених в опитувальнику, дні						
Нежить	31/33	-2	-3	-2.0	-1	0.0036
Закладеність	41/40	-1	-2	-1.0	0	0.0040
Чхання	28/32	-1	-2	-1.0	0	0.1183
Біль в горлі	32/36	-1	-2	-1.0	0	0.0600
Першіння в горлі	25/31	-1	-2	-0.5	1	0.2030
Кашель	26/35	-2	-4	-2.0	0	0.0636
Охриплість	23/26	-1	-4	-2.0	0	0.1156
Тяжкість в голові	32/40	-1	-2	-1.0	0	0.1195
Відчуття стиснення в грудній клітці	11/13	-1	-5	-1.0	3	0.4494
Відчуття втоми	44/48	-2	-3	-2.0	-1	0.0007
Здатність ясно мислити	34/40	-1	-2	-1.0	0	0.1181
Хороший сон	46/45	-2	-3	-2.0	-1	0.0010
Вільне дихання	43/40	-2	-3	-2.0	-1	0.0009
Ходіння/підйом сходами/фізичні вправи	46/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0012
Здатність виконувати повсякденні дії	46/46	-2	-3	-2.0	-1	0.0007
Робота за межами будинку	44/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0018
Робота вдома	46/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0002
Комунікація з іншими людьми	44/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0002
Здатність вести особисте життя	46/46	-2	-3	-2.0	-1	0.0002
Час до зникнення додаткових скарг, дні						
Головний біль	36/46	-1	-2	-1.0	0	0.0420
Біль в кінцівках	28/34	-1	-2	-1.0	0	0.0379
Слабкість	45/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0030
Відсутність апетиту	40/40	-2	-3	-1.5	0	0.0312
Роздратованість/спаксивість	42/45	-2	-3	-2.0	-1	0.0015
Зниження активності	45/47	-2	-3	-2.0	-1	0.0008

Примітка: А: Кількість дітей ІТТ з наявністю симптомів/скарг може відрізнятися за симптомами/скаргами, виходячи з базових оцінок відповідних пунктів WURSS-21 та додаткових скарг.

В: Показник Hodges Lehmann оцінює зміни тривалості часу (днів) по редукції симптомів. Негативні значення вказують на більш короткий період зникнення симптомів/скарг в групі IFC, в той час як позитивні значення вказують на більш тривалий період редукції симптомів для групи IFC дітей у порівнянні з групою ST.

С: MWU-тест оцінював рівнозначність часу одужання - розподіл між досліджуваними групами.

Як показано в табл. 4, показник Hodges Lehmann оцінював кількісну різницю між конкретним часом одужання в дослідницькій групі (дні), яка була негативною для всіх оцінених пара, що свідчить про більш коротку тривалість симптомів та послаблення скарг відповідно для групи дітей, які отримували IFC.

На рис. 3 показані сукупні процентні частки пацієнтів з відсутніми або дуже ослабленими симптомами по днях дослідження, які були оцінені за допомогою пункту 1 опитувальника WURSS-21.

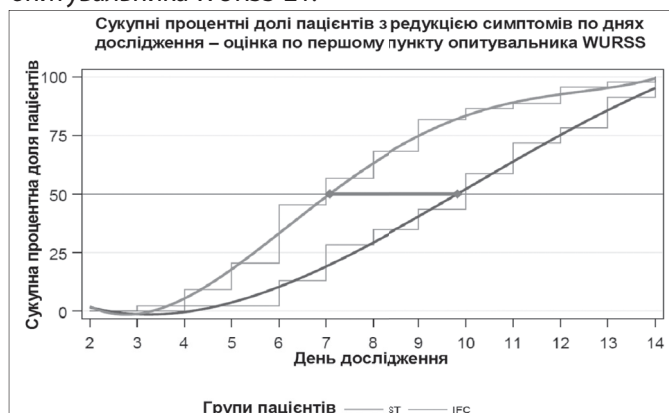


Рис. 3. Сукупні процентні частки пацієнтів з редукцією (ослабленням) симптомів по днях дослідження (оцінка за першим пунктом опитувальника WURSS)

Ще одним важливим показником ефективності лікування є час полегшення (або зникнення) окремих симптомів (Time to resolution of individual symptom) захворювання. У групі дітей, які отримували тільки симптоматичне лікування (група ST), час, протягом якого у 50% дітей зникали симптоми ІВДШ, був відзначний на 10-й день (в середньому 9,82), тоді як такий же показник в групі IFC був на 7-й день (в середньому 7,08). Це означає, що тривалість редукції симптомів у 50% дітей, що отримували IFC, була майже на три дні (-2,75) коротша, що позначено на рис. 3.

Ефективність лікування дітей, хворих на ІВДШ додатково оцінювали за допомогою Інтегративної шкали оцінки результатів лікування (Integrative Medicine Outcome Scale, IMOS), а також оцінювали задоволеність лікуванням за шкалою Інтегральної шкали оцінки задоволеності результатами лікування (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale, IMPSS). В табл. 5 наведені показники ефективності лікування за шкалою IMOS на 4-й та 8-й дні лікування. З наведених даних випливає, що вже на 4-й день захворювання на фоні прийому препарату Інфлюцид у 82,6% пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка перебігу ІВДШ у вигляді покращення, а у 4,3% дітей було діагностовано повне одужання. При цьому, лише у 10,9% обстеже-

них стан залишався без змін, а у 1 дитини (2,2%) спостерігалось погіршення стану. На 8-й день клінічного моніторингу повне одужання було зафіксовано у 47,8% дітей, а у 50% інших спостерігалось значне (43,5%) або помірне (6,5%) покращення стану (табл. 5). У дітей з групи симптоматичного лікування (ST) значне покращення стану на 4-й день спостереження відзначали лише у 8% дітей, які знаходилися під спостереженням. В цій групі спостереження у 56% хворих відзначали від незначного до помірного покращення. Звертає увагу, що навіть на 8-й спостереження у 8,4% хворих не відзначалося покращення або навіть відзначали погіршення стану (табл. 5).

Таблиця 5

Інтегральна шкала оцінки результатів лікування (Integrative Medicine Outcome Scale, IMOS)

Оцінка	4-й день				8-й день			
	ST		IFC		ST		IFC	
Повне одужання	0	0	2	4,3	8	16,7	22	47,8
Значне покращення	4	8,0	22	47,8	21	43,8	20	43,5
Від незначного до помірного покращення	28	56,0	16	34,8	15	31,3	3	6,5
Без змін	13	26,0	5	10,9	3	6,3	0	0
Погіршення	5	10,0	1	2,2	1	2,1	1	2,2
Всього	50	100	46	100	48 ^a	100	46	100

Примітка: а – діти, які відвідували лікаря

Відповідно до аналізу Інтегральної шкали оцінки задоволеності результатами лікування (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale, IMPSS) в кінці дослідження в групі дітей, які отримували Інфлюцид 97,8% були дуже задоволені або задоволені лікуванням ІВДШ і лише у батьків 1 (2,2%) дитини відношення було нейтральним (табл. 6). В групі дітей стандартного лікування задоволеними виявилися 68,1% дітей та їх батьків, а 1 (2,1%) дитина була незадоволена результатами лікування (табл. 6).

Таблиця 6

Інтегральна шкала оцінки задоволеності результатами лікування (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale, IMPSS)

Оцінка	ST		IFC	
	Абс.	%	Абс.	%
Дуже задоволений	0	0	28	62,2
Задоволений	32	68,1	16	35,6
Відношує нейтрально	14	29,8	1	2,2
Незадоволений	1	2,1	0	0
Всього	47 ^a	100	45 ^a	100

Примітка: а – діти, які відвідували лікаря

Характеризуючи лікування, особливо слід відзначити, що 8 (17,4%) хворих на ІВДШ отримували лише Інфлюцид і не потребували призначення симптоматичних препаратів (парацетамол, амброксол, оксиметазолін). При цьому, парацетамол було призначено 1 дитині, оксиметазолін 4 дітям, а 33 (71,7%) хворим призначали комбіна-

ції вказаних препаратів (табл. 7) Звертає увагу, що всі діти (100%) групи порівняння потребували призначення симптоматичних препаратів. Причому їх комбінації призначали 88% хворих даної групи (табл. 7).

Таблиця 7

Симптоматичне лікування	ST		IFC		Всього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не отримували симптоматичних препаратів	0	0,0	8	17,4	8	8,3
Отримували:						
Парацетамол	1	2,0	1	2,2	2	2,1
Амброксол	2	4,0	0	0,0	2	2,1
Оксиметазолін	3	6,0	4	8,7	7	7,3
Комбації препаратів:	44	88,0	33	71,7	77	80,2
Парацетамол+Амброксол	6	12,0	7	15,2	13	13,5
Парацетамол+Оксиметазолін	3	6,0	6	13,0	9	9,4
Амброксол+Оксиметазолін	8	16,0	2	4,3	10	10,4
Парацетамол+Амброксол+Оксиметазолін	27	54,0	18	39,1	45	46,9
Всього	50	100	46	100	96	100

Одна дитина, що приймала Інфлюцид, припинила терапію через побічний ефект у вигляді гострого тонзиліту, тоді як 3 дітей з групи симптоматичного лікування припинили терапію через наявність бронхіоліту (1 дитина) та середнього отиту (2 дітей). Незважаючи на всі несприятливі події лікарі вважали, що відсутні причинні зв'язки із вживаними ліками.

Таким чином, препарат Інфлюцид, який застосовували в якості додаткового засобу, поліпшував «відповідь на лікування», скорочував тривалість ІВДШ, зменшував потребу у застосуванні засобів симптоматичного лікування і знижував тяжкість захворювання. В цілому, з отриманих результатів випливає, що Інфлюцид сприяв одужанню пацієнтів і знижував потребу у застосуванні традиційних засобів симптоматичного лікування, частково замінюючи їх. Результати аналізу субпопуляції українських дітей віком 1-6 років підтвердили також добру переносимість Інфлюцида.

Загальновідомо, що гомеопатичні засоби посідають в клінічній практиці досить важливе місце, особливо при ІВДШ [8]. В даній роботі при ІВДШ у дітей ми використали добре відомий в Україні та багатьох інших країнах гомеопатичний препарат Інфлюцид® (німецька назва: Nisulen®). Гомеопатичний препарат був використаний в клінічній практиці в 1953-55 рр. [9, 15] для профілактики [32, 34] та лікування [13, 33] ІВДШ, які досить часто виникають у дитячому віці. Крім того, нещодавно на підставі проведених досліджень Zanasi et al. [39] прийшли до висновку, що гомеопатичний засіб, який був використаний у дослідженні, здатний ефективно зменшити вираженість (тяжкість) кашлю і в'язкість мокротиння, тим самим представляючи дійсно засіб для ліку-

вання гострого кашлю, який обумовлений ІВДШ. Важливо, що застосування індивідуалізованого гомеопатичного лікування у пацієнтів, які страждають від грипоподібних захворювань значно зменшує частоту ускладнень і необхідність продовження лікування [10]. Більш того, в одному порівняльному когортному дослідженні було показано, що пацієнти, які застосовували гомеопатичні препарати, вживали достовірно менше антибіотиків, ніж пацієнти, які застосовують звичайні засоби [30].

Особливо важливу значущість має корисність і ефективність гомеопатичних засобів, які застосовуються у дітей на основі концепції індивідуалізації в лікуванні ІВДШ [29]. Проведені дослідження показали, що Інфлюцид при грипі та інших ІВДШ у дітей має високу ефективність [4]. Клінічний ефект характеризувався істотним зменшенням ступеня вираженості інтоксикації та катарального синдрому, а також значним скороченням термінів лікування. При цьому було встановлено, що Інфлюцид нормалізує гормонально-медіаторний баланс організму: співвідношення адреналін/норадреналін і серотонін/гістамін має нормалізуючий вплив на вміст 11-оксикетостероїдів. Автори дослідження вважають, що висока ефективність Інфлюциду при ІВДШ у дітей обумовлена, мабуть, його антимедіаторною дією (антигістаміновим, антисеротоніновим ефектами та ін.) [4].

Висока клінічна ефективність Інфлюциду має експериментальне підтвердження. Так, в досліджах *in vitro* було виявлено, що препарат Інфлюцид, який застосовували з профілактичною або лікувальною метою, має протівірусну активність щодо вірусу грипу і знижує репродукцію вірусу [1]. При цьому було показано, що Інфлюцид має інтерферон-індукуючу активність через 24 години після введення препарату експериментальним тваринам. Але найбільша продукція інтерферону у мишей (до 80-320 Од/мл) виявлялася через 48 годин після введення Інфлюциду у всіх досліджуваних концентраціях.

Цікаві експериментальні результати були отримані М.Ю. Єропкіним та співавт. [2], котрі при введенні Інфлюциду за лікувальною схемою (через 1 годину після зараження клітин) спостерігали як препарат помірно пригнічував продукцію вірусних частинок, яка підтверджувалася в реакції гемаглютинації. Зокрема, при концентрації 1% зниження гемаглютинуючої активності ($\Delta I g T I D_{50}$) склало 1,0, а при дозі 0,5% – 0,5, тобто інфекційна активність вірусу впала в 10 і 6,7 рази відповідно. Протівірусна дія Інфлюциду при лікувально-профілактичному введенні виявилася ефективною проти всіх досліджених вірусів (парагрипу, корона- і РС-вірусів). В подальшому було встановлено, що існує оптимальна концентрація, при якій дія Інфлюциду найбільш ефективна, зокрема було показано, що мінімаль-

на ефективна концентрація препарату становить 0,125% [3].

Отже, навіть короткий огляд даних літератури переконливо свідчить, що Інфлюцид® є ефективним засобом лікування гострих форм ІВДШ у дітей. Отримані нами результати дослідження підтверджують високу ефективність і безпечність застосування Інфлюциду® у дітей, хворих на ІВДШ. Важливо зазначити, що використання гомеопатичних засобів в педіатричній практиці є надзвичайно перспективним напрямом розвитку медицини, оскільки заснована на практиці комплементарної та альтернативної медицини (КАМ). Як відомо, офіційна медицина заснована на практиці тільки на найбільш достовірних з наявних наукових доказів застосування різних методів лікування. На відміну від цього, практика КАМ зазвичай заснована на філософських підходах, іноді суперечливих і навіть взаємовиключних, і не спирається на строгі стандарти на підставі фактичних доказів, тобто основний акцент робиться не стільки на ефективності, скільки на корисності і благополуччі пацієнтів [19]. Але останнім часом практика КАМ все частіше знаходить наукове підтвердження методів надання медичної допомоги і визнається авторитетними науковими закладами [12]. Тому наведені результати обнадіюють і створюють підґрунтя для подальших досліджень.

Висновки

У дітей дошкільного віку, яким застосовували гомеопатичний лікарський препарат Інфлюцид® на додаток до звичайної стандартної терапії, відзначалося скорочення тривалості ІВДШ, зниження потреби у застосуванні традиційних засобів симптоматичного лікування і добра переносимість гомеопатичного препарату.

Незважаючи на необхідність проведення подальших досліджень, які б підтверджували високу терапевтичну і профілактичну ефективність, дані результати показують, що препарат Інфлюцид® робить корисний і суттєвий внесок у лікування ІВДШ у дітей дошкільного віку.

Література/References

1. Гарашченко Т.И., Гарашченко М.В., Мезенцев М.В. Клинико-иммунологическое обоснование гомеопатических препаратов в профилактике и лечении гриппа и ОРВИ. РМЖ. 2005; 13(1):1432-1437.
2. Еропкин М.Ю., Коновалова Н.И., Григорьева В.А. и др. Действие препарата инфлюцид *in vitro* против пандемического штамма 2009 г. А(Н1N1) «свиного» («мексиканского») гриппа. Традиционная медицина. 2009; 3(18):8-12.
3. Еропкин М.Ю., Брызжикова Т.С., Еропкина Е.М. Возможности повышения эффективности противовирусной

- терапии и профилактики ОРВИ. Новые экспериментальные данные на клеточных культурах. *PMЖ*. 2011; (18):1151-1154.
4. Ситников И.Г., Морякова Н.В. Клинико-патогенетические механизмы действия препарата Инфлюцид при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Инфекционные болезни*. 2010; 8(1):44-47.
 5. Barrett B., Locken K., Maberry R. et al. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey: A new research instrument for assessing the common cold. *J Fam Pract*. 2002, 51(3):265-273.
 6. Barrett B., Brown R.L., Mundi M.P. et al. Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21). *Health Qual Life Outcomes*. 2009; 7:76.
 7. Beer A.M., Burlaka I., Buskin S. et al. Usage and Attitudes Towards Natural Remedies and Homeopathy in General Pediatrics. A Cross-Country Overview. *Glob Pediatr Health*. 2016; 3:2333794X15625409.
 8. Bellavite P., Ortolani R., Pontarollo F. et al. Immunology and Homeopathy. 4. Clinical Studies-Part 1. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2006; 3(3):293-301.
 9. Buchsel H.W. [Report of this year's influenza treated with nisylen]. *Ther Ggw*. 1955; 94(7):264-265.
 10. Chakraborty P.S., Lamba C.D., Nayak D. et al. Effect of individualized homoeopathic treatment in influenza like illness: a multicenter, single blind, randomized, placebo controlled study. *Indian J Res Homoeopathy*. 2013; 7(1):22-30.
 11. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:815-23.
 12. Cohen M.H. Complementary and integrative medical therapies, the FDA, and the NIH: definitions and regulation. *Dermatol Ther*. 2003; 16(2):77-82.
 13. De Lange de Klerk E.S., Blommers J. et al. Effect of homoeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ*. 1994; 309(6965):1329-1332.
 14. DeMuri G.P., Gern J.E., Moyer S.C. et al. Clinical Features, Virus Identification and Sinusitis as a Complication of Upper Respiratory Tract Illness in Children Ages 4-7 Years. *J Pediatr*. 2016; 171:133-139.e1
 15. Diensberg F.G. [Treatment of refractory mixed bronchitis; with a contribution on this year's influenza epidemic]. *Arztl Wochensh*. 1953; 8(28):666-667.
 16. Gorjipor H., Karimi A., Fanimzad A. et al. The Seasonal Frequency of Viruses Associated With Upper Respiratory Tract Infections in Children. *Arch Pediatr Inf Dis*. 2012; 1(1): 9-13.
 17. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012; 86(2):153-159.
 18. Flaskamp G., Galuska S. Fieberhafte Erk ltungskrankheiten. Erfolgreiche Behandlung mit einem hom opathischen Kombinationspr parat. *Der Kassenarzt*. 1992; 49: 42-50.
 19. Fonnebo V., Grimsgaard S., Walach H. et al. Researching complementary and alternative treatments – the gatekeepers are not at home. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:7.
 20. Jacobs J, Taylor JA. A randomized controlled trial of a homeopathic syrup in the treatment of cold symptoms in young children. *Complement Ther Med*. 2016;2 9:229-234.
 21. Jong M.C., Buskin S.L., Ilyenko L. et al. Effectiveness, safety and tolerability of a complex homeopathic medicinal product in the prevention of recurrent acute upper respiratory tract infections in children: a multicenter, open, comparative, randomized, controlled clinical trial. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:19.
 22. Haidvogel M., Riley D.S., Heger M. et al. Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: A comparative study on outcome in the primary care setting. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:7.
 23. Heger M. International outcome study NI001:upper respiratory infections and feverish colds – effectiveness and safety of Nisylen tablets; biometrical report. DHU, Karlsruhe, 1997.
 24. Hendaus M.A., Jonag F.A., Alhammadi A.H. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11:1265-1271.
 25. Marom T., Alvarez-Fernandez P.E., Jennings K. et al. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(8):803-808.
 26. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*. 2002; 287(23): 3096–3102.
 27. Moesker F.M., van Kampen J.J.A., van Rossum A.M.C. et al. Viruses as Sole Causative Agents of Severe Acute Respiratory Tract Infections in Children. *PLoS ONE*. 2016; 11(3): e0150776.
 28. Mulholland K. Global Burden of Acute Respiratory Infections in Children: Implications for Interventions. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36(6):469-474.
 29. Ramchandani N.M. Homoeopathic treatment of upper respiratory tract infections in children: evaluation of thirty case series. *Complement Ther Clin Pract*. 2010; 16(2):101-108.
 30. Schmiedel V., Klein P. A complex homeopathic preparation for the symptomatic treatment of upper respiratory infections associated with the common cold: an observational study. *Explore (NY)* 2006; 2(2):109-114.
 31. Siqueira C.M., Homsani F., da Veiga V.F. et al. Homeopathic medicines for prevention of influenza and acute respiratory tract infections in children: blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2016; 105(1):71-77.
 32. Steinsbekk A., Fonnebo V., Lewith G., Bentzen N. Homeopathic care for the prevention of upper respiratory tract infections in children: a pragmatic, randomised, con-