

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, д.м.н., профессор, М.А. ЭДЖЕ, к.м.н., Е.М. ХОН, к.м.н., Д.Н. АТЛАШКИН  
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

# МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

## И ИХ МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Проблема лечения острых инфекций лор-органов далека от окончательного решения, несмотря на то что особенности их течения достаточно хорошо изучены. В чем причина этого? Однозначного ответа пока нет.

Выбор антибактериального препарата и путей его введения до сих пор представляет сложную задачу для практического оториноларинголога. Назначая антибиотик, следует руководствоваться определенными алгоритмами, разработанными с целью обеспечения максимальной эффективности лечения и предотвращения селекции антибиотикорезистентных штаммов. Последнее положение предусматривает возможность манипулирования как антибиотиками выбора, так и препаратами резерва.

**Ключевые слова:** бактериальные заболевания верхних дыхательных путей, макролиды, азитромицин, Азитрал.

A.Y. OVCHINNIKOV, MD, Prof., M.A. EDGE, PhD in medicine, E.M. KHON, PhD in medicine, D.N. ATLAISHKIN

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University

MACROLIDE ANTIBIOTICS AND THEIR PLACE IN THERAPY OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS THERAPY

The problem of therapy of acute ENT-organs infections is far from final resolution, despite the fact that peculiarities of their course are sufficiently well studied. What is the reason of it? There is no decisive answer so far.

The choice of antibacterial drug and ways to administer it is still a complicated task for the practical ENT-specialist. When prescribing the antibiotic it's necessary to rely on certain algorithms developed with the aim to provide the maximum therapeutic effectiveness and prevention of antibiotic resistant strains selection. The latter provision provides for a possibility to manipulate antibiotics of choice and rescue drugs.

**Keywords:** bacterial upper respiratory tract diseases, macrolides, azitpromycin, Azitral.

Инфекционное воспаление верхних дыхательных путей (ВДП) является самым распространенным заболеванием человека. Число подобных пациентов за последние 20 лет резко возросло. В эпидемический сезон ВДП в США ежедневно заболевает 6–8 человек из 1 000, в летнее время это число снижается, но остается достаточно высоким – 2–3 на 1 000. По данным российских исследователей, болезни органов дыхания занимают первое место в общей структуре заболеваемости детей и взрослых и составляют 68–72%. Удельный вес больных риносинуситом, требующих стационарного лечения, ежегодно увеличивается на 1,5–2% [1].

Рост распространенности воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как органа, зависящего от их состояния, связывают с серьезными экологическими проблемами, в частности с возросшей загрязненностью и загазованностью воздушной среды, увеличением числа вдыхаемых аллергенов, снижением резервных возможностей верхних дыхательных путей, возросшей резистентностью флоры в результате нерационального применения антибиотиков [2].

Пусковым моментом в развитии острого бактериального воспаления ВДП, как правило, бывает вирусная инфекция. В более чем 80% случаев непосредственной причиной являются риновирусы. При этом лишь у 0,5–2% больных развивается бактериальный воспалительный процесс, что во многом обуславливается состоянием неспецифической резистентности макроорганизма к инфекции. Не менее важным фактором развития синусита, и особенно для его хронизации, являются аномалии

строения внутриносовых структур и решетчатого лабиринта. Нарушение нормальных анатомических взаимоотношений в полости носа изменяет аэродинамику, способствуя попаданию неочищенного воздуха в околоносовые пазухи, повышая риск развития воспаления [3].

Учитывая перечисленные положения, выбор антибактериального препарата и путей его введения до сих пор представляет сложную задачу для практического оториноларинголога. Назначая антибиотик, следует руководствоваться определенными алгоритмами, разработанными с целью обеспечения максимальной эффективности лечения и предотвращения селекции антибиотикорезистентных штаммов. Последнее положение предусматривает возможность манипулирования как антибиотиками выбора, так и препаратами резерва.

Результаты исследования возбудителей и их чувствительности к антимикробным агентам *in vitro* далеко не всегда совпадают с клиническими данными. Так, при риносинусите результаты бактериологического исследования могут сильно варьировать в зависимости от способа и места забора материала, от примеси «путевой» микрофлоры, попавшей в мазок, например, из преддверия носа.

Когда впервые были созданы антибиотики, их считали «волшебными пулями», которые должны были радикально изменить лечение инфекционных заболеваний. Однако сейчас эксперты с беспокойством отмечают, что золотой век антибиотиков закончился.

«Мы можем оглянуться на эру антибиотиков просто как на проходящий этап в истории медицины, как на эру,

когда растрчивались огромные природные ресурсы, а микробы оказались умнее людей» [4].

«Неясно, как долго имеющиеся у нас сейчас лекарства будут полезными... В отдельных местах (особенно в больницах) у нас осталось несколько или совсем не осталось альтернатив» [5].

Специальная международная группа, изучающая устойчивость к антибиотикам, считает, что, хотя антибиотики спасли или улучшили качество жизни пациентов больше, чем любой другой класс медикаментов, их применение «запустило в движение крупнейшее вмешательство в генетику популяции, которое когда-либо видела наша планета. Результаты этого вмешательства видны в распространении генов, устойчивых к антибиотикам, во всех популяциях бактерий в мире» [6]. Эти изменения оказали на здоровье людей такое же глубокое влияние, как и сами антибиотики [7]. Резистентность к противомикробным средствам стала глобальной проблемой, в значительной степени влияющей на здравоохранение в развитых и развивающихся странах [8].

Возросшее применение любого антибиотика неизбежно вызывает увеличение устойчивых бактерий [9]. Например, у детей, ранее принимавших антибиотики, возрастает вероятность обнаружения штаммов *Haemophilus influenzae*, устойчивой к ампициллину [10]. Однако резистентность к антибиотику возможна и реально существует у людей, ранее не подвергавшихся воздействию данного препарата [11].

Исследование Программы ВОЗ за надлежащую технологию медицинской помощи (НТМП) выявило корреляцию между возникновением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью и практикой потребления антибиотиков. Многие данные указывают на то, что противомикробные средства часто используются ненадлежащим образом [12]. До 64% назначений антибиотиков в больницах являются ненужными или включают неподходящие дозировки [13]. В целом около 40–60% всех антибиотиков назначаются ненадлежащим образом [14]. Часто антибиотики неправомерно назначают при легких формах риносинусита. Кроме того, нередко встречается назначение антибиотиков в профилактических целях на слишком длительный срок.

Неправильное использование антибиотиков также увеличивает опасность побочных эффектов. Они могут быть специфичными или вызываться повышенной чувствительностью и аллергическими реакциями. Более того, нарушение микробного баланса в результате антибиотикотерапии может привести к суперинфекциям или чрезмерному росту сопутствующей микрофлоры.

Выбор антибиотика для лечения инфекций дыхательных путей остается довольно трудной задачей, несмотря на широкие возможности современной фармакологии. Трудности выбора определяются вынужденным эмпирическим подходом к антибиотикотерапии, изменением спектра возбудителей в зависимости от эпидемиологической ситуации и сезона, отсутствием полноценного наблюдения за течением заболевания и, следовательно, реального маневра в тактике лечения при первых при-

знаках его неэффективности. Все большую актуальность в наших условиях приобретает и экономический аспект терапии. Эмпирический подход к лечению обусловлен отсутствием возможности идентификации возбудителя в амбулаторных условиях. Даже в хорошо оборудованных стационарах на определение этиологически значимого микроорганизма и его антибиотикочувствительности уходит 3–4 дня (а в случае «атипичных» патогенов и более), в течение которых больной не может оставаться без лечения. Существуют определенные правила применения антибиотиков: доза препарата и длительность курса, предписанные врачом, должны быть строго соблюдены. Эффект от приема антибиотиков обычно появляется на 3–5-й день лечения, хотя бывают и исключения [2, 3].

Нормализация температуры тела, улучшение самочувствия и даже полное исчезновение симптомов болезни не должны становиться поводом для преждевременного прерывания курса или сокращения дозы антибиотиков. Ранняя отмена препаратов может стать причиной осложнений, перехода заболевания в хроническую форму, выработки резистентности к антибиотику у возбудителя.

В этиологии обострений инфекций лор-органов могут принимать участие различные бактерии и вирусы, однако важнейшее значение имеет *S. pneumoniae*. На втором месте в структуре бактериальных возбудителей находится *H. influenzae*. Суммарно на долю перечисленных патогенов приходится 60–80% случаев лор-инфекций [2, 3].

Результаты российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006–2009 гг. в нескольких десятках городов страны, показали высокую активность против *S. pneumoniae* сохраняют достаточно большое количество антибактериальных средств, в т. ч. амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (лишь 0,4% штаммов проявляют умеренную резистентность). Высокая чувствительность патогена отмечена также к эртапенему, ванкомицину и респираторным фторхинолонам. При этом первые два препарата не могут быть рекомендованы к амбулаторному применению из-за наличия только парентеральной формы, а применение фторхинолонов в детской практике ограничено. Уровень резистентности (включая штаммы с умеренной резистентностью к пенициллину) к цефалоспорином составляет от 1% (цефотаксим и цефтриаксон) до 6,8–12,9% (цефиксим и цефтибутен), макролидам – 4,6–12%, клиндамицину – 4,5%, тетрациклину – 23,6%, хлорамфениколу – 7,1%, ко-тримоксазолу – 39% [9]. Таким образом, становится понятным, что лечение синусита тетрациклином и ко-тримоксазолом является в современных условиях неправильным [2]. Резистентность грамположительных кокков к макролидам в России значительно ниже, чем в других странах [20].

Гемофильная палочка высокочувствительна к «защищенным» пенициллинам, цефалоспорином II поколения, фторхинолонам, умеренно чувствительна к макролидам (в большей степени к азитромицину). Данный патоген малочувствителен к бензилпенициллину, а ампициллин часто оказывается неэффективным из-за инактивирующего действия бета-лактамаз, частота продукции которых отмечается у 20–40% штаммов [2].

Помимо основных возбудителей, существует масса проблемных патогенов, которые часто игнорируются практическими врачами. В частности, представители атипичной микрофлоры – хламидии и микоплазмы с трудом идентифицируются с традиционными микробиологическими методами, в связи с чем достоверная частота инфицирования ими верхних дыхательных путей и легких неизвестна. По различным данным, частота хламидиозной этиологии инфекций респираторного тракта составляет 1–10%. Учитывая, что хламидии располагаются внутриклеточно, препаратами выбора считаются макролиды, активно проникающие в клетку.

Последнее время большое внимание обращают на проблему бактериальных биопленок – структур, которые являются существенными факторами вирулентности микроорганизмов при таких заболеваниях лор-органов, как острый средний отит, риносинусит, тонзиллофарингит и др. [15]. Способность микроорганизмов образовывать такие пространственно и метаболически структурированные сообщества является одной из возможных причин неэффективности антибиотикотерапии.

Биопленка представляет собой полимикробные сообщества микроорганизмов, имеющих специализацию и контактирующих между собой, фиксированных на каком-либо субстрате, ограниченных от внешней среды и погруженных в образованный ими внеклеточный полимерный матрикс, пронизанный водными каналами. В биопленке происходит уменьшение свободной, доступной для контакта с повреждающими факторами площади поверхности микробных клеток. Благодаря изменению скорости деления и наличию неметаболизирующих клеток («персистеров») часть патогенов в сообществе становится практически полностью нечувствительной к действию антибактериальных препаратов. Устойчивые бактерии в биопленке защищают чувствительные, продуцируя инактивирующие антибиотик вещества в матрикс. Распространение генов антибиотикоустойчивости происходит посредством внеклеточной ДНК или при прямой передаче из клетки в клетку [15].

Поиск способов эффективного воздействия на биопленки является важнейшей задачей клинической медицины. Все антибиотики можно разделить на две группы – проникающие и не проникающие в биопленки. Последние эффективны только в отношении планктонных форм микроорганизмов. В биопленки ряда микробов плохо проникает широко используемый амоксициллин [21]. К числу антибиотиков, хорошо проникающих через липиды клеток, относятся фторхинолоны [22]. 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок. Вероятным механизмом такого действия является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгината, – гуанозин-Д-манноза-дегидрогеназы. Именно антиальгинатное и, следовательно, антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность макролидов [23]. В клинической практике мы наблюдаем положительный лечебный эффект при применении как проникающих, так и не проникающих в биопленку антибиотиков, однако отдаленные результаты могут отличаться. В ряде случаев использование антибиотиков, плохо проникающих в био-

пленку, приводит к формированию и селекции резистентных штаммов и возникновению рецидивов заболевания и хронизации патологического процесса. Изучение способности антибиотиков проникать в различные биопленки является важным аспектом при назначении рационального этиотропного лечения инфекционных процессов [15].

Учитывая многообразие возможных возбудителей инфекций ВДП, которые могут располагаться в т. ч. внутри биопленок, текущий уровень резистентности и данные клинической эффективности по результатам как в отечественной, так и зарубежной литературы, одними из наиболее востребованных антимикробных препаратов являются макролиды.

Макролиды – большая группа антибиотиков (природных и полусинтетических), основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). По спектру и степени антибактериальной активности представители этой группы близки, исключение составляют новые полусинтетические макролиды (азитромицин и кларитромицин), которые проявляют большую активность в отношении многих внутриклеточных бактерий, некоторых возбудителей опасных инфекций (бруцеллы, риккетсии), грамположительных и грамотрицательных неспорообразующих анаэробов, наряду с сохранением достаточной активности в отношении основных возбудителей. По механизму действия макролиды являются ингибиторами синтеза белка, оказывающими бактериостатическое действие, но в некоторых условиях – при изменении pH среды, снижении плотности инокулума, высоких концентрациях в среде – могут действовать бактерицидно [16].

Кроме антибактериального действия, макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью, что определяет высокую эффективность терапии. В наибольшей степени реализовать противовоспалительное действие макролидов позволяет длительный прием макролидов (более 1 месяца) в субтерапевтических дозах, что с успехом может быть использовано при лечении больных хроническим синуситом. Впервые данные об успешном использовании макролидов длительным курсом при хроническом риносинусите были получены японскими учеными в 1991 г., отметившими улучшение клинических симптомов заболевания у 60% пациентов на фоне терапии эритромицином в дозировке 600 мг в день в среднем в течение 7,9 мес. Затем были опубликованы данные К. Nishi и соавт. (1995 г.), отметивших достоверное улучшение мукоцилиарного транспорта, уменьшение объема секрета и частоты кашля у 32 пациентов с синобронхиальным синдромом на фоне лечения кларитромицином в дозировке 400 мг в день в течение 4 недель [24].

Однако следует отметить, что иммуномодулирующая и противовоспалительная активность макролидов была установлена и в первые дни их применения – за счет стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва,

что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека даже в случае острого процесса [17].

Азитромицин является полусинтетическим производным эритромицина А, в котором метильная группа замещена атомом азота, образуя новую 15-членную структуру, выделенную в новую подгруппу, получившую название *азалиды*. Препарат характеризуется широким спектром действия: он активен против большинства грамположительных микроорганизмов, многих грамотрицательных бактерий, атипичных внутриклеточных возбудителей респираторных инфекций. Азитромицин обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами: пролонгированной фармакокинетикой (Т<sub>1/2</sub> азитромицина, в зависимости от дозы, составляет 48–60 часов), способностью накапливаться и длительно задерживаться в иммунокомпетентных клетках и внутри биопленок в течение 8–12 суток после завершения 3–5-дневных курсов приема внутрь в стандартной дозе. Перечисленные свойства позволяют азитромицину значительно превосходить другие представители данного класса по антимикробной эффективности. Более того, в многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспорином и фторхинолоном [15].

Азитромицин характеризуется высокой комплаентностью, улучшенными показателями *стоимость/эффективность*, это подтверждает целесообразность применения азитромицина в лечении больных с инфекционно-воспалительной патологией ВДП. Тканевая и клеточная направленность кинетики, пролонгированное действие азитромицина, возможность эффективного применения короткими курсами без опасности развития серьезных побочных реакций обуславливают невысокий риск развития и распространения антибиотикоустойчивости [15, 16].

В целом макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами [18]. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [19]. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

На фармацевтическом рынке России азитромицин представлен несколькими торговыми марками, что подчеркивает сохраняющуюся востребованность данного препарата на протяжении нескольких десятилетий. Одним из них является Азитрал (Shreya Life Sciences),

# АЗИТРАЛ

АЗИТРОМИЦИН

КАПСУЛЫ 250 И 500 МГ

- ✓ ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ  
И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
- ✓ ДОКАЗАННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- ✓ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ  
БЕЗОПАСНОСТИ

## ТРИ ВЕРНЫХ ШАГА



- ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ
- КУРС ЛЕЧЕНИЯ — 3 ДНЯ
- ДОСТУПНАЯ ЦЕНА

РЕКЛАМА  
РУ-П №014163/01  
от 15.12.2011  
ЛС-001242 от 26.12.2011

**SHREYA**  
LIFE SCIENCES  
[www.shreyalife.com](http://www.shreyalife.com)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД  
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



выпускаемый в капсулах по 250 мг №6 и 500 мг №3. При инфекциях верхних дыхательных путей и лор-органов Азитрал назначается в дозе 500 мг в день однократно в течение 3 дней (курсовая доза 1,5 г) или по следующей схеме: 500 мг в первые сутки и по 250 мг в последующие 4 суток (общий курс лечения 5 дней).

В 2005 г. на кафедре болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН, профессора Ю.М. Овчинникова было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность применения препарата Азитрал при лечении больных острым средним отитом и острым синуситом, а также безопасность использования этого лекарственного средства. В исследуемой группе из 20 больных острым средним отитом у 17 больных (в 85% случаев) была отмечена выраженная положительная динамика уже на вторые сутки после начала лечения, заключающаяся в исчезновении жалоб на боль в ухе и снижение слуха. К завершению 5-дневного курса лечения происходила нормализация отоскопической картины. Положительный функциональный результат подтвержден данными аудиометрии. Высокую эффективность препарат Азитрал показал и при лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита. В исследуемой группе из 20 больных острым гнойным гайморитом положительные результаты были получены в 75% случаев. Наиболее часто в процессе исследования патогенной микрофлоры выявляли *S. pneumoniae* (21,5%)

и *Haemophilus influenzae* (17,6%), чувствительные к азитромицину. Было установлено, что препарат Азитрал отличается безопасностью и простотой в применении. При проведении исследования не были зарегистрированы нежелательные побочные действия препарата [25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги сказанному, следует отметить, что макролидные антибиотики в настоящее время занимают важное место в лечении бактериальных инфекций ВДП.

Среди представителей данного класса азитромицин выделяется лучшей эффективностью в отношении основных патогенов, высокой тканевой направленностью и способностью длительно задерживаться в тканях, что, с одной стороны, позволяет воздействовать на внутриклеточные возбудители и биопленки, а с другой – минимизировать длительность и кратность терапии, значимо улучшая комплаентность лечения. Это позволяет использовать препарат в качестве лекарственного средства первого выбора в рамках монотерапии или в сочетании с другими антибиотиками.

Препарат обладает благоприятным профилем безопасности, а нежелательные явления при его применении в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем и являются обратимыми.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б. Симптоматическая терапия при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*, 2007, 05(2). / Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovsky A.B. Symptomatic therapy at diseases of upper respiratory tract. *Reference book of polyclinical doctor*, 2007, 05(2).
2. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. *Consilium medicum*, 2001, 3(8): 23-25. / Strachunsky L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A. Effect of antibiotic resistance on choice of antimicrobe drugs in otorhinolaryngology. *Consilium medicum*, 2001, 3(8): 23-25.
3. Пискунов С.З. Некоторые вопросы физиологии и патофизиологии носа и околоносовых пазух. Материалы конференции, посвященной пятилетию Российского общества ринологов. Москва, 1997: 12-15. / Piskunov S.Z. Some issues of physiology and pathophysiology of nose and paranasal sinuses. Materials of conference devoted to 5<sup>th</sup> anniversary of the Russian Rhinologist Society. Moscow, 1997: 12-15.
4. Australian microbiologist Dr Ken Harvey, quoted in: de Bruxelles S and Ferriman A. «Deadly «super bug» spreads through wards». *Observe* (London), 31 Aug 1986.
5. Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *Journal of Infectious Diseases*, 1991 Jun, 163: 1185-94.
6. Neu HC. Antimicrobial agents: the old and the new. *American Journal of Infection Control*, 1991 Jun, 163: 1185-94.
7. O'Brien TF et al. Resistance of bacteria to antibacterial agents: report of Task Force 2. *Reviews of Infectious Diseases*, 1987 May-Jun, 9(Suppl. 3): 244-60.
8. Lester SC et al. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China. *New England Journal of Medicine*, 1990 Aug 2, 323(5): 285-9.
9. Levy SB. Starting life resistance-free. *New England Journal of Medicine*, 1990, Aug 2, 323(5): 335-7.
10. O'Sullivan N and Wise R. Macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1990, 5: 743-50.
11. Reed BD, Huck W and Zavore P. Treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with cefaclor or penicillin: efficacy and interaction with beta-lactamase-producing organisms in the pharynx. *Journal of Family Practice*, 1991, 32(2): 138-44.
12. Hamilton-Miller JMT. The emergence of antibiotic resistance: myths and facts in clinical practice. *Intensive Care Medicine*, 1990, 16(Suppl. 3): 206-11.
13. Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *Journal of Infectious Diseases*, 1985 Mar, 151(3): 388-98.
14. Black GJ (ed.). Physician's 1990 Drug Handbook, Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1990, рх.
15. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Некоторые аспекты системного этиотропного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов. *Медицинский совет*, 2013, 2: 18-23. / Svistushkin V.M., Nikiforova G.N. Some aspects of systemic ethiotropic therapy of infection and inflammatory diseases of ENT-organs. *Meditinsky Sovet*, 2013, 2: 18-23.
16. Богомилский М.Р. Макролиды в рациональной антибиотикотерапии верхних дыхательных путей в детском возрасте. *Трудный пациент*, 2008, 12. / Bogomil'skaya M.R. Macrolides in rational antibiotic therapy of upper respiratory tracts at the child age. *Tрудny Patsient*, 2008, 12.
17. Страчунский Л.Н., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике ([http://www.t-patient.ru/archive/tp2-3-08/tp2-3-08\\_422.html](http://www.t-patient.ru/archive/tp2-3-08/tp2-3-08_422.html)). / Strachunsky L.N., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice ([http://www.t-patient.ru/archive/tp2-3-08/tp2-3-08\\_422.html](http://www.t-patient.ru/archive/tp2-3-08/tp2-3-08_422.html)).
18. Williams JD. Evaluation of the safety of macrolides. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 18: 77-81.
19. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с. / Practical guide on anti-infection chemical therapy. Ed. By L.S. Strachunsky, Y.B. Belousov, S.N. Kozlov. Smolensk: MAKMAH, 2007. 464 p.
20. Суворова М.П., Александрова М.А. Роль макролидов в лечении респираторных инфекций. *Consilium Medicum*, 2012, 4: 32-36. / Suvorova M.P., Alexandrova M.A. Role of macrolides in therapy of respiratory infections. *Consilium Medicum*, 2012, 4: 32-36.
21. Sandoe J et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 57: 767-70.
22. Тец В.В., Артеменко Н.К. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолонов. *Consilium Medicum, Urologia*, 2008, 10(4). / Tets V.V., Artemenko N.K. Biofilms of uroinfection causative agents and fluoroquinolone use. *Consilium Medicum, Urologia*, 2008, 10(4).
23. Nagino K, Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3: 432-439.
24. Lino Y, Sugita K, Toriyama M et al. Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sino-bronchial syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119: 648-51.
25. Овчинников Ю.М. Кафедра болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова. Отчет об эффективности и безопасности использования препарата Азитрал (Азитромицин) в лечении больных с острым и обострением хронического гнойного риносинусита и острого среднего отита. 2005. 23 с. / Ovchinnikov Y.M. Ear, Throat and Nose Disease Department of Sechenov MMA. Report on effectiveness and safety of Azitral (Azithromycin) use in therapy of patients with acute and exacerbation of chronic purulent rhinosinusitis and acute middle otitis. 2005. 23 p.