

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЛОР-ОРГАНОВ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

В статье рассматривается вопрос о выборе группы антибактериальных препаратов для терапии лор-органов при неосложненных инфекциях в амбулаторной практике оториноларинголога. Описываются принципы антибактериальной терапии. Приводятся данные об устойчивости основных возбудителей инфекций лор-органов (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) к антибиотикам разных групп: пенициллинам, цефалоспорином разных поколений, макролидам, респираторным фторхинолонам. Большое внимание уделяется приверженности пациента предписанному лечению, что оказывает большое влияние не только на эффективность лечения, но и на нарастание антибиотикорезистентности в целом. Описывается группа цефалоспоринов III поколения для перорального приема (цефиксим), имеющая некоторые конкурентные преимущества перед другими группами: лучший комплаенс, как у макролидов, и высокая активность в отношении широкого спектра чувствительных возбудителей, как у пенициллинов и фторхинолонов.

Ключевые слова: синусит, отит, фарингит, антибактериальная терапия, комплаентность, антибиотики, цефалоспорины III поколения, цефиксим.

S.A. EREMIN, S.V. RYAZANTSEV, O.I. KONOPLEV

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of Russia

RATIONAL CHOICE OF ANTIBACTERIAL DRUG FOR THE TREATMENT OF ENT ORGANS IN OUTPATIENT PRACTICE

The article examines the choice of a group of antibacterial drugs for the treatment of ENT organs with uncomplicated infections in the practice of the otorhinolaryngologist. Described the principles of antibacterial therapy, resistance of the main pathogens of infections of ENT organs (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) to antibiotics of different groups: penicillins, cephalosporins of different generations, macrolides, respiratory fluoroquinolones. It is told about the patient's compliance to the prescribed treatment, which has a great influence not only on the effectiveness of treatment, but also on the increase of antibiotic resistance in general. A group of cephalosporins of the third generation for oral administration (Cefixime) has some competitive advantages over other groups antibiotics: better adherence like as macrolides and high susceptibility of a wide range of bacteria, like as penicillins and fluoroquinolones.

Keywords: sinusitis, otitis media, pharyngitis, antibacterial therapy, patient's compliance, antibiotics, third generation cephalosporins, Cefixime.

Воспалительные заболевания лор-органов отличаются самой высокой распространенностью по сравнению с другими инфекционными заболеваниями. Так, только риносинусит входит в первую десятку наиболее распространенных диагнозов в амбулаторной практике. В странах Европы он ежегодно диагностируется у каждого седьмого человека (EPOS-2012), в США наблюдается до 31 млн случаев в год (IDSA-2012), а в России – свыше 10 млн случаев в год. Несмотря на это, существует мнение, что реальная заболеваемость еще выше, но не все случаи регистрируются в связи с тем, что многие пациенты не обращаются за врачебной помощью при легкой степени течения заболевания [1, 2]. В случае развития заболевания вирусной этиологии оно нередко сопровождается присоединением бактериального компонента, быстро занимающего главенствующую позицию в течении болезни. Для предотвращения затяжной инфекции или развития осложнений целесообразна своевременная рациональная антибактериальная терапия, особенно в детском возрасте, когда скорость развития заболевания и его осложнений максимальна. Так, острый средний отит является

наиболее распространенным диагнозом в зарубежной практике, при котором происходит назначение антибактериальной терапии именно из-за опасений докторов, связанных с развитием осложнений [3, 4].

Само назначение антибактериальной терапии должно исходить из соотношения пользы – вреда для пациента, учитывать вероятность осложнений, наличие или отсутствие антибактериальной терапии, нарастающую антибиотикорезистентность и базироваться на принципах доказательной медицины, предложенных в России и зарубежных рекомендациях. Исходя из этих рекомендаций Заплатников А.Л., Гирина А.А. и Леписева И.В. выделяют следующие принципы:

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченного числа случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, это подразумевает назначение адекватного антибиотика в

адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.

3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 ч после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине [5].

Несомненно, при выборе группы антибиотиков следует ориентироваться на этиологию заболевания и чувствительность к препаратам. К основным бактериальным возбудителям внебольничных инфекций дыхательных путей и среднего отита относится ограниченная группа микроорганизмов. Они представлены преимущественно грамположительными (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) и грамотрицательными (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) бактериями, значимая часть которых способна продуцировать β-лактамазу. Это обеспечивает их устойчивость к препаратам пенициллинового ряда, незащищенных от данного фермента, и цефалоспорином первого и второго поколений [6].

Несмотря на то что наиболее частым возбудителем некоторых заболеваний в детском возрасте (в частности, острого риносинусита) является *M. catarrhalis*, вызванные этим микроорганизмом патологии имеют тенденцию к легкому течению заболевания и высокому проценту выздоровления (до 80%) без применения терапии. Пневмококковая инфекция остается наиболее значимой в этиологии риносинуситов. Частота спонтанной эрадикации данного патогена при остром бактериальном риносинусите составляет всего 30%, в то время как для *Haemophilus influenzae* этот показатель около 60% [7].

Изучение в США чувствительности к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae* (1 476 штаммов) и *H. influenzae* (1 676 штаммов), полученных у амбулаторных пациентов, показало, что 41,6% *Haemophilus influenzae* обладали продукцией β-лактамазы, за счет чего к амоксициллину оказались восприимчивы только 57%, а к цефа-

лоспорином II поколения – 2–78% микроорганизмов этой группы. Зато практически все штаммы *H. influenzae* были восприимчивы к цефалоспорином III поколения: цефиксиму (100%), к амоксициллин-клавуланату (98%). Устойчивы к макролидам (азитромицину и кларитромицину) оказались 100% штаммов *H. influenzae* [8]. Фармакодинамические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных антибиотиков, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для эрадикации *H. influenzae*. Приведенные факты в достаточной степени подтверждают точку зрения EUCAST о том, что *H. influenzae* следует считать природноустойчивыми к макролидным антибиотикам [6]. Это в большой степени объясняет, почему в группе детей с острым средним отитом, получавших антибиотики, хорошие терапевтические эффекты (80%) были достигнуты с использованием цефиксима, амоксициллина, амоксициллин-клавуланата, тогда как результаты после использования азитромицина оказываются наихудшими [3, 4].

В российских и зарубежных исследованиях микроорганизмов *S. pneumoniae* 49,6–94% патогенов восприимчивы к антибиотикам пенициллинового ряда (амоксициллину и амоксициллин-клавуланату), 69–74% восприимчивы к макролидам (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), 63% восприимчивы к цефпрозилу и цефуроксиму, 52% восприимчивы к цефиксиму. Значительная перекрестная резистентность была обнаружена между пенициллином и макролидами-азалидами среди штаммов *S. pneumoniae*, при этом 5% чувствительных к пенициллину штаммов были устойчивыми к макролидам-азалидам по сравнению с 37% промежуточных изолятов и 66% резистентных изолятов. До 31% штаммов микроорганизмов имели повышенную устойчивость к макролидам, обусловленную комбинацией двух генов, отвечающих за устойчивость к ним. В исследованиях пока не сообщается об устойчивых к респираторным фторхинолонам штаммах *S. pneumoniae* при условии применения высоких дозировок препарата [8, 9].

Результаты исследований в Российской Федерации по оценке чувствительности к макролидам и *S. pneumoniae* показали нарастание резистентности выше приемлемого 20%-ного порога в крупных городах, например в Москве до 26%, в Санкт-Петербурге до 31,2% [9, 10].

Учитывая широкий спектр возбудителей, их разнообразие, особенности чувствительности и нарастающую во всем мире антибиотикорезистентность, а также начало антибактериальной терапии в амбулаторном звене, основывающейся преимущественно на эмпирическом выборе, нецелесообразно подходить к выбору препаратов без учета этих особенностей [4]. Наиболее распространенными и обоснованными при инфекциях лор-органов являются следующие группы антибиотиков: пенициллины, в т. ч. защищенные, цефалоспорины II и III поколений, макролиды, респираторные фторхинолоны III и IV поколения (табл. 1) [2, 6].

При этом ведущими препаратами для лечения бактериальных лор-инфекций остаются препараты пенициллинового ряда (как защищенные, так и полусинтетические незащищенные) и цефалоспорины. Однако ряд исследований показал, что пенициллиназа-устойчивые пеницил-

Таблица 1. Алгоритм выбора антибиотика при терапии внебольничных инфекций на основе этиологии и антибиотикорезистентности

	Препарат выбора	Альтернатива
Стартовая эмпирическая терапия	Незащищенные пенициллины (Амоксициллин)	Защищенные пенициллины (Амоксициллин/клавуланат) Цефалоспорины III поколения (цефиксим)
Аллергия на β-лактамы	Макролиды (Азитромицин, Джозамицин, Кларитромицин) Респираторные фторхинолоны III, IV поколения (Левифлоксацин, Моксифлоксацин)	
Риск АБ-резистентности* или неэффективность стартовой терапии	Защищенные пенициллины (Амоксициллин/клавуланат) Цефалоспорины III поколения (цефиксим)	Респираторные фторхинолоны III, IV поколения (Левифлоксацин, Моксифлоксацин)
	Линкозамиды (Клиндамицин)	

* Риск АБ-резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллин-нечувствительных пневмококков; пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом; получавшие АБП в течение предшествующих 6 недель или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток; проживающие в «закрытых» учреждениях; проживающие с детьми дошкольного возраста, посещающими дошкольные учреждения.

лины (оксациллин), а также цефалоспорины I и II поколений: цефалексин, цефазолин, цефадроксил – лишены антипневмококковой активности, неустойчивы в условиях наличия β-лактамазы, что подталкивает врача к выбору цефалоспоринов III поколения, если назначенная терапия оказалась недостаточно эффективной либо пациент принимал вышеуказанные препараты ранее [11, 12].

Макролиды в лечении респираторных инфекций являются препаратами «второй линии» и альтернативой β-лактамам антибиотикам при аллергической реакции на них у пациентов. Несмотря на удобство применения этих препаратов, проблемой является высокая устойчивость ряда бактерий к макролидным антибиотикам [6].

Устойчивость ряда микроорганизмов, в частности пневмококков, к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для Российской Федерации, однако для сохранения данных препаратов в качестве резерва не рекомендуется активно применять их при неосложненных или нелеченых бактериальных инфекциях для сохранения их эффективности в будущем [6, 13, 14].

Несмотря на то что согласно последним рекомендациям по рациональной антибактериальной терапии препаратами выбора при наиболее распространенных инфекциях лор-органов остаются препараты пенициллинового ряда, в т. ч. защищенные, почти при всех заболеваниях альтернативой приводится терапия пероральными цефалоспорины III поколения, а именно цефиксимом [6]. Однозначные рекомендации применения этого препарата отсутствуют только при остром гнойном среднем отите, однако зарубежные исследователи отмечают, что

цефиксим не только хорошо проникает в ткани, особенно головы и шеи, но и создает в воспалительном секрете среднего уха высокую концентрацию, достаточную, чтобы вызвать эрадикацию основных возбудителей заболевания. Представители этой группы пероральных препаратов превышают концентрацию азитромицина в исследуемом секрете более чем в 20 раз, в некоторых случаях – почти в 100 раз, что должно обеспечивать значительно более высокий антибактериальный эффект по сравнению с макролидами (азитромицином) [15]. В случае предшествующего приема в течение трех месяцев препаратов пенициллинового ряда, а также при рецидивирующем течении синусита или среднего отита пенициллиновая группа становится нежелательной для повторного применения [16]. Антибиотиками выбора, учитывая бактериальные характеристики лор-инфекций, становятся цефалоспорины III поколения. Они имеют кардинальные отличия от более ранних поколений – значительно более стабильны и устойчивы по отношению к β-лактамазе. Для подавления некоторых штаммов микроорганизмов требуется значительно меньшая минимальная подавляющая концентрация препарата по сравнению с цефалоспорины первого и второго поколений [8].

Необходимо принимать во внимание и приверженность пациента предписанному лечению. Исследование, проведенное в Испании с привлечением 428 пациентов, показало, что при однократном применении в день подавляющее большинство пациентов прекрасно справлялось с выполнением назначений (82,9%), и только у 17,1% пациентов наблюдалась тенденция к нарушению приема с течением времени. При двукратном приеме в сутки не только появлялись пациенты, которые нарушали правильность последовательного дозирования препарата в ближайшее время от начала лечения (10,6%), но и выявилось наблюдение об изначальном несоблюдении назначения (0,7%). Наряду с этим, значительно увеличилось число пациентов, нарушающих режим дозирования при длительном курсе лечения (37,7%), а также пациентов, хорошо справляющихся с выполнением дозирования препарата в течение всего лечения (51%). При трехкратном применении в сутки доля пациентов, соблюдающих лечение неукоснительно, стала крайне мала (8,1%), почти столько же сразу нарушали режим дозирования (5,5%). Самые большие группы при трехкратном суточном приеме составили пациенты, нарушающие прием препарата в случае длительного курса (47,4%), и пациенты, нарушающие правильность последовательного дозирования препарата в ближайшее время от начала лечения (39%) [17]. Результаты исследования согласуются и с другими аналогичными работами, в которых показывается, что комплаенс напрямую зависит от кратности приема и длительности терапии. Таким образом, препараты с минимальной кратностью приема и короткими курсами терапии оправданно считаются наиболее эффективной стратегией при выборе антибиотиков, поэтому цефалоспорины III поколения и макролиды с возможностью однократного применения в сутки выглядят более привлекательно для врача и пациента по сравнению с пенициллинами, у которых используется

только двух- или трехкратный суточный прием, и респираторными фторхинолонами, минимальный курс приема которых составляет от 10 дней при остром риносинусите. Немаловажно, что комплаенс при антибактериальной терапии не только отражается на результате лечения конкретного пациента, но и играет большую роль в формировании резистентности микробов [18, 19].

Значительное время цефалоспорины III поколения были доступны только для парентерального приема. В результате многолетних исследований путем модификации молекулярной структуры лекарств удалось разработать первый перорально активный препарат, обладающий той же антибактериальной активностью, что и парентеральные цефалоспорины третьего поколения, – цефиксим, который был синтезирован в 1987 г. [20]. Препарат действует бактериостатически, угнетая синтез клеточной мембраны возбудителя. Цефиксим устойчив к действию β -лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий: замещающая боковая цепь в 7-й позиции обеспечивает, по сравнению с цефалоспоридами I–II поколений, высокую стабильность к β -лактамазам широкого спектра действия грамотрицательных бактерий.

В случаях неосложненного течения допустимым и оправданным является прием пероральных форм препаратов, в частности цефиксима (Панцеф®). Препарат перорального применения относится к полусинтетическим цефалоспориновым антибиотикам III поколения широкого спектра действия и включает в себя:

- грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*;
- грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (в т. ч. продуцирующие бета-лактамазы), *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Препарат не обладает бактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также большинство штаммов *Staphylococcus*, *Enterobacter* и *Clostridium* устойчивы к препарату. Именно устойчивость к препарату энтеробактерий может свидетельствовать о низком риске дисбиотических осложнений ЖКТ при длительной терапии препаратом Панцеф®.

Показания к приему препарата в лор-практике обусловлены широким спектром нозологий (табл. 2).

При приеме внутрь биодоступность цефиксима высокая и составляет не менее 40–50% независимо от приема пищи, однако максимальная концентрация препарата в сыворотке достигается быстрее на 0,8 ч при приеме препарата вместе с пищей. Связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминами, составляет 65%. Около 50% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 ч, около 10% дозы выводится с желчью. Время полувыведения препарата высокое, зависит от дозы и составляет 3–4 ч.

Отмечено следующее лекарственное взаимодействие: цефиксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что важно учитывать у пожилых людей, часто принимающих данные пре-

параты в связи с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Немаловажным является и общая черта цефалоспоринов – возможность появления перекрестной аллергической реакции на препарат при наличии ранее аллергии на антибиотики пенициллинового ряда.

Режим дозирования (суточная доза) для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг составляет 400 мг. Детям в возрасте до 12 лет – 8 мг/кг массы тела 1 раз/сут или по 4 мг/кг каждые 12 ч. Средняя продолжительность курса лечения – 7–10 дней, однако при подозрении на инфекции, вызванные *Streptococcus pyogenes*, курс лечения должен составлять не менее 10 дней.

Отличительной особенностью цефиксима (Панцеф®) является способ приема – пероральный. Именно эта особенность позволяет широко использовать все преимущества цефалоспориновой группы антибиотиков III поколения в амбулаторной практике. В отличие от препаратов, принимаемых парентерально, применение цефиксима (Панцеф®) не требует ежедневной медицинской помощи в виде инъекций, а соответственно, легче переносится пациентом и экономически более выгодно для него. Благодаря удобной схеме лечения с однократным суточным приемом можно рассчитывать на хороший комплаенс пациента при использовании препарата Панцеф®. Это особенно важно, учитывая, что терапия воспалительных заболеваний лор-органов является комплексной и антибактериальная терапия сопровождается симптоматической [21].

Рассматривая выбор антибактериальной группы в лечении лор-патологии с учетом множества факторов, в т. ч. антибиотикорезистентности, удобства применения препаратов, можно сделать следующие выводы:

- препараты пенициллинового ряда остаются наиболее распространенными, эффективными и востребованными, но обладают наименьшим удобством для применения пациентами, а при наличии предшествующей терапии какого-либо заболевания препаратами этой группы в течение трех месяцев становятся нежелательными для повторного применения;

Таблица 2. Нозологические формы для терапии цефиксимом

	Название нозологии	МКБ-10
Острые заболевания	Острый синусит	J01
	Острый фарингит	J02
	Острый тонзиллит (ангина)	J03
	Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	J06
	Средний отит неуточненный	H66.9
Хронические заболевания	Хронический фарингит	J31.2
	Хронический синусит	J32
	Хронический тонзиллит	J35.0

■ широко распространенные макролиды относятся к препаратам, назначаемым только при невозможности применения β -лактамов антибиотиков. Природная устойчивость к ним *H. influenzae* не позволяет их однозначно рекомендовать как препарат выбора при типичных инфекциях лор-органов, особенно при отитах, учитывая низкую концентрацию в секрете среднего уха;

■ надежные современные респираторные фторхинолоны целесообразно применять только как препараты резерва при осложнениях или неэффективности предшествующей терапии, чтобы сохранить высокую чувствительность к ним у микроорганизмов;

■ группа пероральных цефалоспоринов III поколения, таких как цефиксим (Панцеф®), является наиболее предпочтительной для применения в амбулаторной практике благодаря их высокой эффективности, особенно в группах пациентов, принимавших препараты пенициллинового ряда в предшествующие три месяца, и удобству применения, обеспечивающему лучшую приверженность лечению.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(8): 72-112.
2. Рязанцев С.В., Хамгущеева Н.Н., Еремин С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. *Медицинский совет*, 2017, 8: 50-52. /Ryazantsev SV, Khamgushkeeva NN, Eremin SA. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis by cefditoren. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 8: 50-52.
3. Еремина Н.В., Карлов С.Н., Еремин С.А., Головизнина К.С., Нижегородцева И.А. Оценка эпидемиологии и микробиологических характеристик гнойного отита у взрослых и детей Самарского региона. *Российская оториноларингология*, 2008, Приложение 2: 240-243. / Eremina NV, Karlov SN, Eremin SA, Goloviznina KS, Nizhegorodtseva IA. Evaluation of epidemiology and microbiological characteristics of purulent otitis in adults and children in the Samara region. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*, 2008, Appendix 2: 240-243.
4. Stevanovic T, Komazec Z, Lemajic-Komazec S, Jovic R. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010 Aug, 74(8): 930-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.05.017. Epub 2010 Jun 17.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*, 2016, 1: 44-49. / Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV. Algorithms for initial etiotropic therapy for bacterial infections of the upper respiratory tract in children. *Meditsinsky Sovet*, 2016, 1: 44-49.
6. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. Яковлева С.В., Рафальского В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Москва. Пре100Принт, 2016. 144 с. /Strategy and objectives of the rational use of antibiotics in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. Under the editorship of Yakovleva SV, Rafalsky VV, Sidorenko SV, Spichak TV. Moscow. Pre100Print, 2016. 144 p.
7. Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 57(3): 47-54.
8. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A., Lin G., Pankuch G.A., Appelbaum P.C. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999 Aug, 43(8): 1901-8.
9. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, Lazareva A, Katosova L, Ivanenko A, et al. Serotypes and antibiotic resistance of noninvasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*, 2014, 20: 58-62.
10. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотико-резистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae* выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия*, 2015, 60: 10-18. / Kalinogorskaya OS, Belanov SS, Volkova MO, Gostev VV, Sidorenko SV. Antibiotic resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg, 2010–2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2015, 60: 10-18.
11. Nagamune H. Streptococcal cytolysins. *Seikagaku*, 1997, 69: 343–348.
12. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А.: Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 55: 12–20. /Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudinina SA: Dynamics of spread of beta-lactam antibiotics resistance among *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2010, 55: 12–20.
13. Козлов П.С., Дехнич А.В. Справочник по антибактериальной терапии. Смоленск: «Смоленский полиграфический комбинат», 2010. 415 с. / Kozlov PS, Dekhnych AV. Handbook of antimicrobial therapy. Smolensk: Smolensk Printing Factory, 2010. 415 p.
14. Ferrer P et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Macrolides- and Amoxicillin. Clavulanate-induced Acute Liver Injury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(1): 3-9.
15. Scaglione F., Demartini G., Dugnani S., Arcidiacono M.M., Pintucci J.P., Frascini F.. Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics: comparison between ceftibuten, cefixime and azithromycin. *Br J Clin Pharmacol*, 1999 Mar, 47(3): 267-71.
16. Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*, 2007 Apr, 20(2): 368-89.
17. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*, 2013 Mar, 17(3): e168-72. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.012. Epub 2012 Oct 29.
18. Pechere J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 245-53.
19. Yamamoto Y, Kadota J, Watanabe A, Yamanaka N, Tateda K, Mikamo H, et al. Compliance with oral antibiotic regimens and associated factors in Japan: compliance survey of multiple oral antibiotics (COSMOS). *Scand J Infect Dis*, 2012 Feb, 44(2): 93-9. doi: 10.1111/j.1365-548.2011.619998. Epub 2011 Oct 22.
20. Roche G. Cefixime, the first oral third-generation cephalosporin. *Presse Med*, 1989 Oct 11, 18(32): 1541-4.
21. Артюшкин С.А., Рязанцев С.В., Еремина Н.В., Еремин С.А. Современные фитосекретолитики в лечении острого риносинусита. *Медицинский совет*, 2018, 8: 98-102. / Artyushkin SA, Ryazantsev SV, Eremina NV, Eremin SA. Modern phytosecretolytics in the treatment of acute rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet*, 2018, 8: 98-102.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Еремин Сергей Алексеевич – к.м.н., научный сотрудник отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рязанцев Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России по научно-координационной работе с регионами, главный оториноларинголог по Северо-Западному федеральному округу, Санкт-Петербург, Россия

Коноплев Олег Иванович – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия