

Системная антибактериальная терапия пациентов с острым бактериальным риносинуситом с учетом резистентности

С.В. Старостина, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina_sv@inbox.ru

Д.А. Сивохин✉, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Острый риносинусит – одно из самых частых заболеваний в мире. По данным статистики, в России ежегодно регистрируется около 10 млн случаев. Острый бактериальный риносинусит в большинстве случаев развивается в исходе острого респираторного вирусного заболевания, протекает легко и не требует назначения антибактериальной терапии. Однако значительно снижается качество жизни пациента при средней и тяжелой степени ОБРС, а при отсутствии своевременного лечения может привести к внутричерепным (менингит, энцефалит, внутричерепные абсцессы и др.) и орбитальным (реактивный отек века, флегмона орбиты, периорбитальные абсцессы и др.) осложнениям. Во избежание осложнений при отягощенном течении риносинусита необходимо правильно выбрать антибактериальную терапию с учетом резистентности микроорганизмов, вызвавших заболевание.

В статье описываются принципы дифференциальной диагностики бактериального риносинусита согласно последним рекомендациям и исследованиям в этой области; приводятся наиболее частые антибиотикорезистентные возбудители, встречающиеся в практике лор-врача, рассматривается вопрос о выборе правильной системной антибактериальной терапии для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением острого бактериального риносинусита согласно современным данным о чувствительности бактериальных патогенов к назначаемым в практике врача-оториноларинголога антибактериальным препаратам. Приводятся данные о новом универсальном цефалоспоре 3-го поколения, действующим веществом которого является цефдиторен, в качестве препарата второй и третьей линии в связи с его высокой активностью к большинству возбудителей острого бактериального риносинусита, и клиническое наблюдение с использованием вышеприведенного антибактериального средства в рамках рассматриваемой темы.

Ключевые слова: бактериальный синусит, резистентные микроорганизмы, антибиотики, цефалоспорины, цефдиторен

Для цитирования: Старостина С.В., Сивохин Д.А. Системная антибактериальная терапия пациентов с острым бактериальным риносинуситом с учетом резистентности. *Медицинский совет*. 2021;(18):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance

Svetlana V. Starostina, <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>, starostina_sv@inbox.ru

Dmitrii A. Sivokhin✉, <https://orcid.org/0000-0001-7341-1167>, dr.sivokhin@gmail.com

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Acute rhinosinusitis is one of the most common diseases in the world. According to statistics, about 10 million cases are registered in Russia every year.

Acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) in most cases develops as a result of an acute respiratory viral disease, proceeds easily and it does not require antibiotic therapy. However, it significantly reduces the patient's quality of life in cases of moderate and severe disease, and in the absence of timely treatment, can lead to intracranial complications (meningitis, encephalitis, intracranial abscesses, etc.) and orbital (reactive edema of the eyelid, phlegmon of the orbit, periorbital abscesses, etc.). To avoid complications, with exacerbation of rhinosinusitis, it is necessary to choose the right antibiotic therapy, taking into account the resistance of the microorganisms that caused the disease.

The article describes the differential diagnostic principles of bacterial rhinosinusitis according to the latest recommendations and research in this area, the most common antibiotic-resistant pathogens in the practice of an ENT doctor are presented, the issue of choosing the correct systemic antibiotic therapy for the treatment of patients with moderate and severe acute bacterial rhinosinusitis is considered according to modern data on the sensitivity of bacterial pathogens to antibacterial drugs prescribed in the otorhinolaryngologist's practice. The article presents data on a new universal cephalosporin of the 3rd generation (the active ingredient is cefditoren), as a second- and third-line drug, due to its high activity against most causative agents of acute bacterial rhinosinusitis, and clinical observation using the above antibacterial agent within the framework of the considered topics.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, antibiotics, resistant microorganisms, cephalosporins, cefditoren

For citation: Starostina S.V., Sivokhin D.A. Systemic antibiotic therapy of patients with acute bacterial sinusitis taking into account resistance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-172-177>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) – острое воспалительное заболевание слизистых оболочек носа и околоносовых пазух, вызываемое вирусами или бактериями, продолжительность которого не превышает 4 нед. [1–3]. Предрасположенностью к данному заболеванию может являться наличие у пациента аллергического ринита, искривления перегородки носа, буллы носовой раковины, первичной цилиарной дискинезии, иммунодефицитного состояния, анатомических факторов, отягощающих факторов окружающей среды и курения [4–6]. ОРС входит в группу наиболее часто диагностируемых заболеваний в мире на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [7]. Распространенность в общей популяции варьирует в зависимости от различных исследований и составляет от 6 до 15% [6]. Только в Москве заболеваемость ОРС составляет 1 420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [8], а по России – свыше 10 млн человек без учета случаев с легким течением, когда пациент не обращался за помощью [9].

Среди всех видов риносинуситов острый вирусный риносинусит у большинства пациентов протекает в легкой форме [10], однако в 0,5–2% случаев от всех вирусных инфекций воспаление слизистой оболочки может привести к обструкции нормального оттока околоносовых пазух [4], что препятствует нормальной вентиляции, дренажу и снижению парциального давления кислорода, уменьшению цилиарного просвета, застою секрета и присоединению бактериального компонента с развитием острого бактериального риносинусита (ОБРС) [8].

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Для назначения правильной терапии важно дифференцировать острый бактериальный риносинусит от вирусного. Для ОБРС наиболее достоверными признаками являются наличие зубной или лицевой боли [11], температура тела выше 38 °С и повышение С-реактивного белка и/или СОЭ [12, 13], при этом характер носовых выделений имеет меньшую значимость [14].

Анализ двух Кохрейновских обзоров показывает, что назначение системной антибактериальной терапии при ОБРС имеет благоприятное терапевтическое действие, но такой эффект невелик: только 5 из 100 пациентов выздоравливают быстрее, если получают антибиотики (АБ) вместо плацебо. Однако в случае нарушения дренажной функции и заполнения верхнечелюстной пазухи жидкостью более 25% пациентов выздоравливают в более короткие сроки, принимая АБ с учетом возможных неблагоприятных последствий, связанных с желудочно-кишечным трактом. Авторы подчеркивают, что в условиях неосложненного острого риносинусита назначение АБ-терапии нецелесообразно [15].

Такой подход необходим в связи с быстрорастущей устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, причем не только в оториноларингологии, но и в других специальностях [7, 16]. Неправильное назначение и нерегулярный прием антибиотиков пациентами во время лечения риносинусита приводят к развитию среднетяжелого и тяжелого течения заболевания [17], формированию резистентных штаммов и последующим возможным осложнениям [18, 19]. В таких случаях необходимо назначение антибактериальной терапии с учетом конкретного инфекционного агента и его резистентности к различным классам АБ. Также, по данным EPOS-2020, при наличии 3 из 5 симптомов рекомендуется назначать первую линию терапии: 1) лихорадка выше 38 °С, 2) односторонний процесс, 3) вторая волна симптомов, 4) выраженная боль, 5) повышение СОЭ/СРБ [6]. К первой линии терапии относят симптоматическое лечение и АБ, в частности амоксициллин/пенициллин (бета-лактамы) [20]. В случае обнаружения антибиотикорезистентности рекомендуется переходить ко второй или третьей линии АБ-терапии [6].

При обнаружении у пациента вышеперечисленных симптомов риносинусита важно понимать их возможную причину. Наиболее частыми возбудителями острого бактериального риносинусита являются *Streptococcus pneumoniae* (30–66%), *Haemophilus influenzae* (20–30%), *Moraxella catarrhalis* (12–28%), *Streptococcus pyogenes* (5–9%), *Staphylococcus aureus* (2%) и многие представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Porphyromonas*, которых связывают с развитием хронического воспаления и именно хронического риносинусита [21, 22]. Как видно из приведенных данных, *S. pneumoniae* играет значительную роль в развитии ОБРС, при этом данный патоген имеет наибольшую устойчивость к пенициллину и цефалоспорином 2–3-го поколения (в среднем 36,2%) [23–25] и наименьшую частоту самостоятельного разрешения заболевания без использования АБ-терапии [19, 20]. В Испании резистентные штаммы к пенициллину и эритромицину наблюдаются от 20 до 50% [26, 27]. В России резистентность *S. pneumoniae* к тем же препаратам ниже, но сохраняется достаточно большой – от 11 до 22,4%, к макролидам – от 8,2 до 10%, также наблюдается высокая устойчивость к ко-тримоксазолу (до 39%) и тетрациклину – до 24,6% [28, 29].

В отношении *H. influenzae* в последнее время отмечается увеличение количества β-лактамаз-позитивных и амоксициллин-клавуланат-резистентных штаммов (в США до 27–43%) [30–32], а также к макролидам [33]. *S. pyogenes* обладает высокой чувствительностью к пенициллину, однако достаточно распространена резистентность к эритромицину [34].

В исследовании 2016 г. L. Wang et al. показана устойчивость *Staphylococcus aureus* к β-лактамам антианти-

кам, таким как ампициллин, амоксилав, а также к макролидным антибиотикам, таким как эритромицин, с процентной устойчивостью 65,46 и 54% соответственно. По данным авторов, *S. pneumoniae* оказался на 56% устойчив к эритромицину, 27% – к хлорамфениколу и 23% – к цефуроксиму [35].

Одним из наиболее активных антибиотиков в отношении вышеперечисленных возбудителей, в т. ч. и для резистентных штаммов к другим классам антибиотиков для лечения верхних дыхательных путей, является цефдиторен – пероральный цефалоспорин III поколения, оказывающий бактерицидный эффект на грамположительные и грамотрицательные патогены [36] и устойчивый к гидролизу многими распространенными бета-лактамазами [37, 38]. Механизм действия данного препарата связан с нарушением синтеза пептидогликана и инициации лизиса микробной клетки в результате потери липотейхоевых кислот ее оболочки. Особенностью данного препарата является наличие метилтиазолиновой группы, которая обеспечивает повышение активности против грамположительных бактерий и пенициллинсвязывающего белка ПСБ2Х пневмококка [22, 34]. Препарат быстро всасывается и создает длительную высокую концентрацию в жидких средах респираторного тракта [36]. Рекомендованная суточная доза цефдиторена – 400 мг (с введением по 200 мг препарата каждые 12 ч) [34].

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании на 1 819 пациентах J.J. Granizo et al. не выявили достоверных различий при сравнении эффективности цефдиторена с цефуроксимом или амоксициллином/клавуланатом как на промежуточных этапах (80,2% в сравнении с 84,8% соответственно), так и в конце исследования – 71,2% в сравнении с 77,4% соответственно [39]. Похожие данные были получены при сравнении эффективности цефдиторена и амоксициллина/клавулатата на группе детей (средний возраст 7,15 года). Эффективность обоих препаратов в двух группах была приблизительно одинакова (78,8 и 84,7% соответственно), однако частота рецидивов ОБРС в группе детей, получавших цефдиторен, была ниже почти в 2 раза – 3 против 5,6% [40]. В исследовании Е.Л. Савлевич и соавт. также отмечено отсутствие побочных эффектов у взрослых при приеме данного препарата при ОБРС, что подтверждает его высокую эффективность и безопасность [41].

Цефдиторен имеет высокую природную активность против *H. influenzae* [42] и *S. pyogenes* [43, 44]. В исследовании Q. Yang et al. цефдиторен показал самую высокую активность к *H. influenzae* и *M. catarrhalis* вне зависимости от наличия продукции б-лактамаз и резистентности к ампициллину, а также не уступал по эффективности другим АБ при *S. pneumoniae* [45].

Обзор большого количества проведенных исследований показывает, что цефдиторен в настоящее время сохраняет высокую фармакодинамическую активность к наиболее распространенным бактериальным изолятам, вызывающим респираторные инфекции в верхних дыхательных путях [46], в т. ч. ко всем *S. pyogenes* [47], нечувствительным

к пенициллину *S. pneumoniae* [48], а также к *H. influenzae* по сравнению с другими пероральными β-лактамами [49].

Выделенные преимущества делают цефдиторен превосходным кандидатом в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым риносинуситом и при резистентности патогена к антибактериальным препаратам первой линии. Цефдиторена пивоксил (Спектрацеф) – полусинтетический бета-лактамный антибиотик, является пролекарством цефдиторена (цефалоспорины III поколения). Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза бактериальной стенки благодаря его сродству с пенициллинсвязывающими белками [50, 51]. Рекомендованная доза цефдиторена пивоксила – взрослым и детям старше 12 лет при остром гайморите по 200 мг каждые 12 ч внутрь после еды в течение 10 дней. Противопоказаниями к назначению препарата являются: повышенная чувствительность к цефдиторену, другим цефалоспорином или любому другому компоненту препарата; тяжелые аллергические реакции на пенициллины и другие бета-лактамные антибактериальные препараты; печеночная и почечная недостаточность; реакции гиперчувствительности к белку казеину в анамнезе; первичная недостаточность карнитина; детский возраст до 12 лет; одновременное применение цефдиторена пивоксила и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 47 лет, обратился в Клинику болезней уха, горла и носа УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в марте 2019 г. с жалобами на затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа, «давящую» боль в лицевой области, повышение температуры до 38,2 °С, общую слабость. Из анамнеза известно, что вышеуказанные симптомы появились за 7 дней, при этом ощущение «давящей» боли в проекции пазух и увеличение температуры с 37,1 до 38,2 °С отмечены за 2 дня до обращения.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 124/76 мм рт. ст., пульс – ритмичный с частотой 78 в минуту. Температура 38,0 °С. Дыхание везикулярное, прослушивается по всем полям. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный; диурез – адекватный. Аллергические явления на лекарственные препараты отрицает.

Лор-статус: наружный нос не изменен, пальпация и перкуссия в проекции правой верхнечелюстной пазухи – болезненная. Носовое дыхание затруднено с обеих сторон, больше – справа. При передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, резко отечна справа, носовые ходы сужены. Перегородка носа существенно не искривлена, носовые раковины отечны, после анемизации – сокращаются, в среднем носовом ходе справа гнойное отделяемое. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, по задней стенке глотки – отделяемого нет. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух от 16.03.19: субтотальное заполнение патологическим содержимым правой верхнечелюст-

ной пазухи, выраженный отек слизистой оболочки верхне-челюстной пазухи и носовых раковин справа. По данным микробиологического исследования мазка из носа получен *S. pneumoniae* 10⁷ с устойчивостью к антибиотикам групп пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Пациенту назначен цефдиторен пивоксил по 200 мг 2 раза в сутки внутрь после еды в течение 10 дней в комплексе с местными деконгестантами (5 дней) и элиминационной терапией. Через сутки у пациента отмечалось снижение лихорадки до 37,2 °С, уменьшение «давления» и боли в области лица. На 3-и сут. наблюдалось уменьшение отделяемого и заложенности, отека и гиперемии слизистой носа; полное исчезновение лицевой боли. При контрольном осмотре через 10 дней пациент не предъявлял жалоб, местные воспалительные явления полностью разрешились, отделяемое в носовых ходах отсутствовало.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибактериальная резистентность для патогенов, вызываемых острым бактериальным риносинуситом, с каждым годом увеличивается, в связи с чем принципиально важно своевременно диагностировать данное заболевание и назначить антибактериальную терапию в соответствии с показаниями. При среднетяжелых и тяжелых острых бактериальных риносинуситах, а также резистентности к препаратам первой линии терапии можно рассматривать назначение цефдиторен пивоксила как препарата второй или третьей линии в связи с его высокой активностью к большинству возбудителей ОБРС и удобным способом приема.



Поступила / Received 28.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.03.2021

Принята в печать / Accepted 16.06.2021

Список литературы

- Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Krampner M. et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl.):S1–S39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
- Esposito S., Marchisio P., Tenconi R., Tagliaferri L., Albertario G., Patria M.F., Principi N. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(22 Suppl.):17–19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01319.x>.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острый риносинусит: диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2018;20(3):58–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroy-rinosinit-diagnostika-i-lechenie>.
- Smith S.S., Ference E.H., Evans C.T., Tan B.K., Kern R.C., Chandra R.K. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015;125(1):57–69. <https://doi.org/10.1002/lary.24709>.
- Loftus P.A., Lin J., Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):328–333. <https://doi.org/10.1002/alr.21658>.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;29(Suppl.):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
- Lemiere M.B., van Driel M.L., Merenstein D., Liira H., Mäkelä M., De Sutter A.I.M. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006089. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076918>.
- Еремич С.А., Рязанцев С.В., Коноплев О.И. Рациональный выбор антибактериального препарата для терапии ЛОР-органов в амбулаторной практике. *Медицинский совет.* 2018;(20):8–12. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-8-12>.
- Кочетков П.А., Фатьянова Е.И. Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет.* 2017;(8):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136>.
- Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med.* 2009;121(3):83–89. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.05.2006>.
- Berg O., Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(3–4):343–349. <https://doi.org/10.3109/00016488809097017>.
- Hansen J.G., Højbjerg T., Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS.* 2009;117(10):724–729. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02526.x>.
- Autio T.J., Koskenkorva T., Leino T.K., Koivunen P., Alho O.P. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017;127(2):55–61. <https://doi.org/10.1002/lary.26344>.
- Ebell M.H., McKay B., Dale A., Guilbault R., Ermias Y. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med.* 2019;17(2):164–172. <https://doi.org/10.1370/afm.2354>.
- Franck N., Zehnbach S. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician.* 2019;100(7):402A–402B. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573155>.
- Pittcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E., Mion O., Testa J.R.G., Romano F.R. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.02.001>.
- Кривопапов А.А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет.* 2016;(6):22–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
- Кривопапов А.А. Осложненные формы острого бактериального риносинусита у взрослых: этиология, патогенетические принципы и организация лечения. *Медицинский совет.* 2015;(4):20–25. Режим доступа: <https://med-sovet.pro/jour/article/view/148>.
- Carr T.F. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(4):241–245. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4322>.
- Jaume F., Valls-Mateus M., Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(7):28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>.
- Кривопапов А.А., Смирнов А.П. Применение рокситромицина в терапии острых бактериальных риносинуситов. *Медицинский совет.* 2018;(21):61–65. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.
- Рязанцев С.В., Хамгушкева Н.Н., Еремич С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом Цефдиторен. *Медицинский совет.* 2017;(8):50–52. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-50-52>.
- Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002;(50 Suppl.):25–37. <https://doi.org/10.1093/jac/45.4.25>.
- Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral β-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
- Sahm D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T., Yee Y.C., Thornsberry C., Brown N.P. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(3):385–389. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.016>.
- Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Giménez M.J., Aragonese-Fenoll L., Hanquet G. et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1012–1020. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>.
- Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997–2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>.
- Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015;60(1–2):10–18. Режим доступа: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/582>.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <https://antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
- Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J.C., Hicks L.A. et al. Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1041–1045. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.

31. Gotoh K., Qin L., Watanabe K., Anh D.D., Huong P.L.T., Anh N.T.H. et al. Prevalence of Haemophilus influenzae with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. *J Infect Chemother.* 2008;14(5):349–353. <https://doi.org/10.1007/s10156-008-0632-1>.
32. Bae S., Lee J., Lee J., Kim E., Lee S., Yu J., Kang Y. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Korea: Results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):65–71. <https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>.
33. 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;43(8):1901–1908. <https://doi.org/10.1128/aac.43.8.1901>.
34. Белобородов Б.Б. Клинические перспективы применения цефдиторена пивоксила – нового цефалоспоринового 3-й генерации для приема внутрь. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016;21(4):219–225. <https://doi.org/10.17816/EID40921>.
35. Wang L.-M., Qiao X.-L., Ai L., Zhai J.-J., Wang X.-X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech.* 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
36. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(2):111–129. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/cefaditoren-pivoksil-kliniko-farmakologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika>.
37. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2004;64(22):2597–2618. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00009>.
38. Barberán J., Aguilar L., Giménez M.J. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. *Int J Gen Med.* 2012;5:455–464. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S25989>.
39. José Granizo J., Giménez M.J., Barberán J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther.* 2006;28(12):2061–2069. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.010>.
40. Poachanukoon O., Kitcharoensakul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: A randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther.* 2008;30(10):1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.001>.
41. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита. *Вестник оториноларингологии.* 2016;6:73–77. <https://doi.org/10.17116/otorino.201681673-77>.
42. García-de-Lomas J., Lerma M., Cebrián L., Juan-Bañón J.L., Coronel P., Giménez M.J., Aguilar L. Influence of Haemophilus influenzae β -lactamase production and/or *ftsI* gene mutations on *in vitro* activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(2):190–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.014>.
43. Sánchez Artola B., Barberán J. Cefditoren: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias [Cefditoren: a reality for the treatment of community infections]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):407–412. (Spanish). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199418/>.
44. Gracia M., Díaz C., Coronel P., Gimeno M., García-Rodas R., Rodríguez-Cerrato V. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pyogenes in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(1):52–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.018>.
45. Yang Q., Xu Y., Chen M., Wang H., Sun H., Hu Y. et al. *In vitro* activity of cefditoren and other comparators against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis causing community-acquired respiratory tract infections in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(2):187–191. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.005>.
46. Giménez M., Aguilar L., Granizo J.J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:40. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0152-5>.
47. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:85–94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S9499>.
48. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., Baba N., Saito J., Takeuchi Y., Ohsawa F. Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae penicillin-binding protein 2X: Structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3902–3907. <https://doi.org/10.1128/AAC.00743-07>.
49. Alou L., Giménez M.J., Sevillano D., Aguilar L., González N., Echeverría O. et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all Haemophilus influenzae resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(4):652–657. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm015>.
50. Brogard J.M., Comte F. Pharmacokinetics of the new cephalosporins. *Antibiot Chemother.* 1981;31:145–210. <https://doi.org/10.1159/000400133>.
51. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(2):202–212. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.017>.

References

1. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Kramper M. et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2 Suppl):S1–S39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
2. Esposito S., Marchisio P., Tenconi R., Tagliaferri L., Albertario G., Patria M.F., Principi N. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(2 Suppl):17–19. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01519.x>.
3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2018;20(3):58–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostroy-rhinosinusit-diagnostika-i-lechenie>.
4. Smith S.S., Ference E.H., Evans C.T., Tan B.K., Kern R.C., Chandra R.K. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2015;125(1):57–69. <https://doi.org/10.1002/lary.24709>.
5. Loftus P.A., Lin J., Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):328–333. <https://doi.org/10.1002/alr.21658>.
6. Fokkens WJ., Lund VJ., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;29(Suppl):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
7. Lemiengre M.B., van Driel M.L., Merenstein D., Liira H., Mäkelä M., De Sutter A.I.M. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006089. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076918>.
8. Eremin S.A., Ryazantsev S.V., Konoplev O.I. Rational choice of antibacterial drug for the treatment of ENT organs in outpatient practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;20(8)–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-8-12>.
9. Kochetkov P.A., Fatyanova E.I. Acute Rhinosinusitis: actual approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;18(8):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-130-136>.
10. Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med.* 2009;121(3):83–89. <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.05.2006>.
11. Berg O., Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(3–4):343–349. <https://doi.org/10.3109/00016488809097017>.
12. Hansen J.G., Højbjerg T., Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS.* 2009;117(10):724–729. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2009.02526.x>.
13. Autio T.J., Koskenkorva T., Leino T.K., Koivunen P., Alho O.P. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017;127(2):55–61. <https://doi.org/10.1002/lary.26344>.
14. Ebell M.H., McKay B., Dale A., Guibault R., Ermias Y. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med.* 2019;17(2):164–172. <https://doi.org/10.1370/afm.2354>.
15. Franck N., Zehtabchi S. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician.* 2019;100(7):402A–402B. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573155>.
16. Plittcher O.B., Kosugi E.M., Sakano E., Mion O., Testa J.R.G., Romano F.R. et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.02.001>.
17. Krivopalov A.A. Rhinosinusitis: classification, epidemiology, etiology and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(6):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-22-25>.
18. Krivopalov A.A. Complicated forms of acute bacterial rhinosinusitis in adults: etiology, pathogenetic principles and management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2015;(4):20–25. (In Russ.) Available at: <https://med-sovet.pro/jour/article/view/148>.
19. Carr T.F. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(4):241–245. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4322>.
20. Jaume F., Valls-Mateus M., Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(7):28. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00917-5>.
21. Krivopalov A.A., Smirnov A.P. The use of roxithromycin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.*

- 2018;(21):61–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.
22. Ryazantsev S.V., Khamgushkeeva N.N., Eremin S.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis by cefditoren. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(8):50–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-50-52>.
 23. Felmingham D., Reinert R.R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2002;(50 Suppl.): 25–37. <https://doi.org/10.1093/jac/ckf808>.
 24. Hadley J.A., Pfaller M.A. Oral β -lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(3):47–54. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.018>.
 25. Sahn D.F., Benninger M.S., Evangelista A.T., Yee Y.C., Thornsberry C., Brown N.P. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(3):385–389. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.016>.
 26. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Giménez M.J., Aragoneses-Fenoll L., Hanquet G. et al. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47(4):1012–1020. <https://doi.org/10.1128/JCM.01454-08>.
 27. Fenoll A., Aguilar L., Vicioso M.D., Gimenez M.J., Robledo O., Granizo J.J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997–2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:239. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-239>.
 28. Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic Resistance and Serotype Pattern of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(1–2):10–18. (In Russ.) Available at: <https://antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/582>.
 29. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <https://antibiotic-save.ru/files/pdf/antibiotic-resistance-streptococcus-pneumoniae.pdf>.
 30. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J.C., Hicks L.A. et al. Executive Summary: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):1041–1045. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
 31. Gotoh K., Qin L., Watanabe K., Anh D.D., Huong P.L.T., Anh N.T.H. et al. Prevalence of *Haemophilus influenzae* with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in Nha Trang, Vietnam. *J Infect Chemother*. 2008;14(5):349–353. <https://doi.org/10.1007/s10156-008-0632-1>.
 32. Bae S., Lee J., Lee J., Kim E., Lee S., Yu J., Kang Y. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Korea: Results of a nationwide acute respiratory infections surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):65–71. <https://doi.org/10.1128/AAC.00966-09>.
 33. 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;43(8):1901–1908. <https://doi.org/10.1128/aac.43.8.1901>.
 34. Beloborodov V.B. Clinical perspectives of Cefditoren pivoxil – new oral third generation cephalosporin. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiol Infect Disease*. 2016;21(4):219–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/EID40921>.
 35. Wang L.-M., Qiao X.-L., Ai L., Zhai J.-J., Wang X.-X. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*. 2016;6(2):166. <https://doi.org/10.1007/s13205-016-0473-z>.
 36. Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Cefditoren Pivoxil: Clinical, Pharmacological, and Microbiological Aspects. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(2):111–129. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsefditoren-pivoksil-kliniko-farmakologicheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika>.
 37. Wellington K., Curran M.P. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2004;64(22):2597–2618. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464220-00009>.
 38. Barberán J., Aguilar L., Giménez M.J. Update on the clinical utility and optimal use of cefditoren. *Int J Gen Med*. 2012;5:455–464. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S25989>.
 39. José Granizo J., Giménez M.J., Barberán J., Coronel P., Gimeno M., Aguilar L. The efficacy of cefditoren pivoxil in the treatment of lower respiratory tract infections, with a focus on the per-pathogen bacteriologic response in infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A pooled analysis of seven clinical trials. *Clin Ther*. 2006;28(12):2061–2069. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.12.010>.
 40. Poachanukoon O., Kitcharoensakul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: A randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther*. 2008;30(10):1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.001>.
 41. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A. A study of the efficacy and safety of new cephalosporin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;6:73–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino2016181673-77>.
 42. García-de-Lomas J., Lerma M., Cebrián L., Juan-Bañón J.L., Coronel P., Giménez M.J., Aguilar L. Influence of *Haemophilus influenzae* β -lactamase production and/or *ftsI* gene mutations on in vitro activity of and susceptibility rates to aminopenicillins and second- and third-generation cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):190–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.02.014>.
 43. Sánchez Artola B., Barberán J. Cefditoren: una realidad para el tratamiento de las infecciones comunitarias [Cefditoren: a reality for the treatment of community infections]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):407–412. (Spanish). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199418/>.
 44. Gracia M., Díaz C., Coronel P., Gimeno M., García-Rodas R., Rodríguez-Cerrato V. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(1):52–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.12.018>.
 45. Yang Q., Xu Y., Chen M., Wang H., Sun H., Hu Y. et al. In vitro activity of cefditoren and other comparators against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* causing community-acquired respiratory tract infections in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):187–191. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.005>.
 46. Giménez M., Aguilar L., Granizo J.J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:40. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0152-5>.
 47. Soriano F., Giménez M.-J., Aguilar L. Cefditoren in upper and lower community-acquired respiratory tract infections. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:85–94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S9499>.
 48. Yamada M., Watanabe T., Miyara T., Baba N., Saito J., Takeuchi Y., Ohsawa F. Crystal structure of cefditoren complexed with *Streptococcus pneumoniae* penicillin-binding protein 2X: Structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(11):3902–3907. <https://doi.org/10.1128/AAC.00743-07>.
 49. Alou L., Giménez M.J., Sevillano D., Aguilar L., González N., Echeverría O. et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all *Haemophilus influenzae* resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(4):652–657. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm015>.
 50. Brogard J.M., Comte F. Pharmacokinetics of the new cephalosporins. *Antibiot Chemother*. 1981;31:145–210. <https://doi.org/10.1159/000400133>.
 51. Biedenbach D.J., Jones R.N. Update of cefditoren activity tested against community-acquired pathogens associated with infections of the respiratory tract and skin and skin structures, including recent pharmacodynamic considerations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):202–212. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.017>.

Информация об авторах:

Старостина Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; starostina_sv@inbox.ru

Сивохин Дмитрий Алексеевич, клинический ординатор кафедры болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr.sivokhin@gmail.com

Information about the authors:

Svetlana V. Starostina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; starostina_sv@inbox.ru

Dmitrii A. Sivokhin, Clinical Resident of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.sivokhin@gmail.com