

Рекомендации по топической антимикробной терапии воспалительных заболеваний среднего уха по результатам доказательного клинического исследования

А.Ю. Овчинников[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>, lorent1@yandex.ru

Н.А. Мирошниченко, <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>, mirnino@yandex.ru

Ю.О. Николаева, <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. В условиях широкого распространения устойчивости возбудителей к традиционным системным противомикробным препаратам активное внимание уделяется разработке топических противомикробных препаратов для эффективного лечения воспалительной патологии среднего уха.

Цель. Изучить эффективность и безопасность новой лекарственной формы препарата Диоксидин® (2,5 мг/мл ушные капли) в лечении пациентов с острым гнойным средним отитом и обострением хронического гнойного среднего отита в сравнении с ушными каплями, содержащими раствор 0,3% ципрофлоксацина.

Материалы и методы. В многоцентровое рандомизированное сравнительное клиническое исследование включали взрослых с острым гнойным средним отитом или обострением хронического и во время 6 очных визитов (дни 1, 3, 6, 9, а также визиты завершения терапии и завершения наблюдения) оценивали влияние препаратов по данным осмотра, отоскопии, микробиологического и аудиометрического обследования. Безопасность оценивали по частоте нежелательных явлений и результатам анализов крови, мочи и показателям витальных функций.

Результаты. Достижение первичных критериев оценивали среди 164 участников, рандомизированных в две группы: доли пациентов с отсутствием показаний к назначению системной антибактериальной терапии на визите 2 и отсутствием боли в ухе на визите 4, ушные капли Диоксидин® обладали не меньшей эффективностью, чем препарат сравнения (64,6 и 89,9% против 68,3 и 87,3% соответственно). По частоте элиминации возбудителя и улучшению воздушной проводимости сравниваемые препараты также не имели статистически значимых различий, а по некоторым вторичным критериям Диоксидин® статистически значимо превосходил раствор 0,3% ципрофлоксацина (доли пациентов с выраженным снижением боли и заложенности в ухе, а также гиперемии барабанной перепонки). По критериям безопасности сравниваемые препараты не имели значимых различий.

Заключение. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность ушных капель препарата Диоксидин® при лечении средних отитов у взрослых.

Ключевые слова: острый гнойный средний отит, хронический гнойный средний отит, топические антимикробные препараты, ушные капли, Диоксидин, dioxidine, антибиотикорезистентность, ципрофлоксацин

Для цитирования: Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Рекомендации по топической антимикробной терапии воспалительных заболеваний среднего уха по результатам доказательного клинического исследования. *Медицинский совет.* 2024;18(7):52–63. <https://doi.org/10.21518/ms2024-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recommendations for topical antimicrobial therapy of inflammatory diseases of the middle ear based on the results of evidence-based clinical study

Andrey Yu. Ovchinnikov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>, lorent1@yandex.ru

Nina A. Miroshnichenko, <https://orcid.org/0000-0003-4213-6435>, mirnino@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, <https://orcid.org/0000-0001-7930-8259>, yu.o.nikolaeva@gmail.com

Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. In conditions of widespread resistance of pathogens to traditional antimicrobial drugs, active attention is paid to the development of topical antimicrobial drugs for the effective treatment of inflammatory pathology of the middle ear.

Aim. To study the efficacy and safety of a new dosage form of the drug Dioxidin® (2.5 mg/ml ear drops) in the treatment of patients with acute purulent otitis media and exacerbation of chronic purulent otitis media in comparison with ear drops containing 0.3% ciprofloxacin solution.

Materials and methods. A multicenter randomized comparative clinical trial included adults with acute purulent otitis media or exacerbation of chronic purulent otitis media and during 6 face-to-face visits (days 1st, 3rd, 6th, 9th, as well as a therapy completion visit and a follow-up visit), the effect of drugs was evaluated according to examination, otoscopy, microbiological and audiometric examinations. Safety was assessed by the frequency of adverse events and the results of blood, urine tests and vital signs.

Results. The achievement of the primary criteria was evaluated among 164 participants randomized into 2 groups: the proportion of patients with no indications for systemic antibacterial therapy at Visit 2 and with no ear pain at Visit 4, Dioxydin® ear drops had no less effectiveness than the comparison drug (64.6 and 89.9% versus 68.3 and 87.3%, respectively). In terms of the frequency of elimination of the pathogen and improvement of air conduction, the compared drugs also had no statistically significant differences, and according to some secondary criteria, Dioxydin® significantly exceeded 0.3% ciprofloxacin solution (the proportion of patients with a pronounced decrease in pain and congestion in the ear, as well as hyperemia of the eardrum). According to the safety criteria, the compared drugs had no significant differences.

Conclusions. The results of the study confirmed the high efficacy and safety of Dioxydin® ear drops in the treatment of otitis media in adults.

Keywords: acute purulent otitis media, chronic purulent otitis media, topical antimicrobials, ear drops, Dioxydin, dioxidine, antibiotic resistance, ciprofloxacin

For citation: Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Recommendations for topical antimicrobial therapy of inflammatory diseases of the middle ear based on the results of evidence-based clinical study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(7):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди пациентов, которые обращаются за помощью к оториноларингологу, до 38% от общего числа амбулаторных пациентов приходится на долю различных форм отита [1, 2]. По статистике, до 30% патологии лор-органов приходится на долю острого среднего отита (ОСО) [3, 4]. По данным M.H. Rijk et al., общая заболеваемость ОСО при наблюдении за населением 15 лет и старше на протяжении 4 лет составила 5,3 на 1000 человеко-лет и была достаточно стабильной на протяжении всего периода исследования [5]. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) в мире составляет 4,76 случая (от 1,7 до 9,4) на 1000 населения (или 31 млн случаев в год), из которых 22,6% – дети младше 5 лет. Распространенность данной патологии среди детей и взрослых в мире составляет от 0,3 до 15%, а в России этот показатель колеблется от 2,6 до 39,2 случаев на 1000 взрослого населения [2, 6].

Практически единственным источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие носоглотку, именно поэтому бактериальная флора, выделяемая при остром синусите и остром гнойном среднем отите (ОГСО), примерно одинакова [3]. Наиболее распространенными возбудителями ОСО у взрослых являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, реже выявляются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* [3]. У пациентов с ХГСО чаще всего изолируются *S. aureus*, а далее – в порядке убывания *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* и коагулазонегативные стафилококки [7–9].

В лечении воспалительной патологии лор-органов большое значение уделяется местной антимикробной терапии, которая обеспечивает высокую концентрацию лекарственного вещества в очаге воспаления, минимальный риск селекции резистентных микроорганизмов и системных побочных эффектов. Системная антимикробная терапия должна назначаться строго по показаниям. Предпочтение в выборе местной терапии отдается препаратам

с широким спектром действия в отношении наиболее часто определяемых вероятных возбудителей лор-инфекций, и выбор топической терапии должен осуществляться с учетом оптимального соотношения эффективности и безопасности лекарственных средств, а также комплаентности пациентов к терапии данными препаратами [1, 2, 10–14]. В настоящее время наиболее широко применяются топические формы противомикробных препаратов фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин, офлоксацин), а также аминогликозидов, других антибиотиков и некоторых антисептиков [11–14]. Отдельное внимание при выборе топического противомикробного препарата уделяется возможности его применения в перфоративную стадию ОГСО и при ХГСО, а также в случае использования шунтов, что предполагает отсутствие ототоксического действия [15–18].

Много лет в клинической практике используется оригинальный отечественный антибактериальный препарат Диоксидин®. По данным ряда исследований, Диоксидин® характеризуется бактерицидным действием в отношении широкого спектра бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний лор-органов, а также наличием активности против *Candida albicans* [19, 20]. Диоксидин® обладает уникальным по отношению к противомикробным препаратам других классов и групп свойством многократно повышать антимикробную активность в анаэробных условиях [21–23]. Кроме того, Диоксидин® не оказывает местнораздражающее и ототоксическое влияние, способствует защите эпителия в разгар воспаления и ускорению репаративной регенерации тканей и показан к применению для лечения ОГСО и ХГСО у взрослых, включая перфоративные формы [20, 21, 24, 25]. С 2023 г. в обращение для медицинского использования на территории Российской Федерации была выпущена новая лекарственная форма препарата Диоксидин® – капли ушные 2,5 мг/мл¹.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Диоксидин®. Номер ЛП-№(000404)-(PGRU), дата регистрации 28.10.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db7811b4-3457-4bbc-8e94-b889b9476716.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препарата Диоксидин®, ушные капли 2,5 мг/мл в сравнении с ушными каплями, содержащими раствор 0,3% ципрофлоксацина, у пациентов с ОГСО с перфорацией или обострением ХГСО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование проводилось в соответствии с протоколом регистрационного исследования и актуальными нормативными документами, включая Хельсинкскую декларацию Всемирной медицинской ассоциации (1964–2013), Гармонизированное трехстороннее руководство по качественной клинической практике (GCP, ICH E6(R2) от 09.11.2016), Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005), приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 г. №200н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики», решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» и др.

Разрешение на проведение клинического исследования было выдано Министерством здравоохранения Российской Федерации по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разрешения, и этической экспертизы, проводимых в порядке, установленном законодательством.

В исследование в случае письменно подтвержденного информированного согласия участника включались взрослые пациенты (18–65 лет) обоего пола, обратившиеся за амбулаторной медицинской помощью в первые 48 ч после возникновения заболевания и которым по клиническим данным (жалобы на боль в ухе, объективно: гиперемия барабанной перепонки, гнойные выделения из уха, перфорация барабанной перепонки) был установлен диагноз одностороннего ОГСО с перфорацией или обострения ХГСО.

Наличие непереносимости исследуемых препаратов, а также выявление признаков тяжелого или осложненного течения основного заболевания, инфекции любой другой локализации, требующей дополнительного назначения системной, местной или комбинированной антибактериальной терапии или другой запрещенной терапии (местные или системные иммуномодуляторы, местные антимикробные и противовирусные препараты, жаропонижающие или нестероидные противовоспалительные препараты при температуре тела ниже 38,5 °С, обезболивающие средства системного и местного действия и глюкокортикоидные препараты системного и местного действия) или хирургического лечения, наличие надпочечниковой недостаточности в анамнезе, наличие тяжелых, декомпенсированных или нестабильных по характеру течения соматических заболеваний, угрожающих жизни пациента, ухудшающих его прогноз или делающих невозможным его участие в клиническом

исследовании, *исключали* возможность участия пациентов в данном исследовании. Состояние беременности или грудного вскармливания также относилось к критериям *невключения*.

Участники, полностью соответствующие всем требованиям протокола, рандомизировались в две равные по численности группы. В 1-й группе пациентам в наружный слуховой проход больного уха вводился препарат Диоксидин® ушные капли 2,5 мг/мл² (АО «Валента Фарм», Россия) по 5 капель 3 раза в сутки ежедневно до 10 дней. В группе сравнения пациентам в пораженное ухо через наружный слуховой проход вводили ушные капли, содержащие раствор 0,3% ципрофлоксацина, по 5 капель 3 раза в сутки ежедневно также не более 10 дней. Пациенты обеих групп получали терапию сопутствующих заболеваний/состояний в полном объеме, в случае если не возникло потребности в применении запрещенной терапии.

В рамках исследования после проведения рекрутингового визита (мог совпадать с визитом 1) участники осуществляли 6 очных визитов. Визиты 2, 3 и 4 проводились на 3, 6 и 9-й день от проведения рандомизации. Визит завершения терапии (ЗТ) осуществлялся спустя 2–3 дня после любого из визитов 2–4, в случае если на визите регистрировалось клиническое излечение участника. Визит завершения наблюдения (ЗН) проводился на 7-й ± 2 дня после визита ЗТ.

На визитах 1–6 врачи-исследователи оценивали наличие и выраженность симптомов (жалоб и признаков) с помощью физикального осмотра, включая отоскопию, проводили термометрию и регистрировали показатели жизненно важных функций: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), показатели артериального давления (АД). При осмотре оценивали гиперемия барабанной перепонки, наличие ее перфорации и гнойного отделяемого в наружном слуховом проходе. На визитах 1 и ЗТ осуществляли отбор биоматериалов для проведения общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи и микробиологического исследования отделяемого из пораженного уха. В эти же визиты проводилась тональная пороговая аудиометрия. На визите 2 по результатам оценки динамики состояния участника и проявлений заболевания врач-исследователь принимал решение о назначении системной антимикробной терапии.

Эффективность терапии у пациентов, полностью закончивших исследование в соответствии с протоколом, оценивали по нескольким критериям (*табл. 1*). Основным критерием оценки эффективности являлась доля пациентов, которым на визите 2 не потребовалось назначение системной антимикробной терапии.

Оценка безопасности проводилась среди всех пациентов, включенных в исследование, и традиционно включала учет и анализ характеристик нежелательных (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), а также учет отклонений в показателях жизненно важных функций с помощью измерения ЧСС,

² Государственный реестр лекарственных средств. Диоксидин®. Номер ЛП-№(000404)-(ПР-РУ), дата регистрации 28.10.2021. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=db7811b4-3457-4bbc-8e94-b889b9476716.

● **Таблица 1.** Критерии оценки эффективности терапии в исследовании
 ● **Table 1.** Criteria for evaluating the effectiveness of therapy in the study

Критерии	Период наблюдения				
	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 3Т	Визит 3Н
Доля пациентов с отсутствием критерия к назначению системной антибактериальной терапии к визиту 2 (первичный критерий)	+	–	–	–	–
Доля пациентов с отсутствием боли в ухе по ВАШ к визиту 4 (первичный критерий)	–	–	+	–	–
Доля пациентов с уменьшением боли в ухе на 2 балла и более по ВАШ к визитам 2, 3, 4	+	+	+	+	–
Доля пациентов с уменьшением выраженности жалоб (головная боль, ощущение заложенности в ухе) и местных признаков (гиперемия барабанной перепонки, выделения из уха) на 1 балл и более по 4-балльной шкале	+	+	+	+	–
Динамика изменения показателей аудиометрии к визиту 3Т	–	–	–	+	–
Динамика изменения результатов микробиологического исследования к визиту 3Т	–	–	–	+	–

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; 3Т – завершение терапии; 3Н – завершение наблюдения.

ЧДД, АД, температуры тела. Оценивали общее количество НЯ, распределенных по органам и системам, тяжести и частоте; частоты НЯ, связанных с применением исследуемых препаратов, доли пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ; частота СНЯ, связанных с применением исследуемого препарата и препарата сравнения. Причинно-следственная связь НЯ (СНЯ) с применением препаратов определялась в соответствии с алгоритмом Наранжо (сила связи убывает в следующем порядке: определенная – вероятная – возможная – сомнительная – условная – неклассифицируемая) [26].

Статистический анализ проводился независимой группой биостатистиков, получивших данные в зашпаренном виде. Исследование было спланировано исходя из гипотезы о сопоставимости эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения при лечении ОГСО и обострения ХГСО в случае применения препаратов в описанном выше режиме. Рабочая статистическая гипотеза предполагала, что частота случаев с зарегистрированным терапевтическим ответом в группе исследуемого препарата не будет меньше, чем частота регистрации эффектов в группе сравнения, более чем на 20%. В результате расчетов необходимый общий размер выборки для итогового анализа эффективности составил не менее 182 пациентов, из которых 164 планировалось рандомизировать (по 82 пациента в каждую группу).

Анализируемые данные представлялись в зависимости от типа переменной при помощи среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), межквартильного размаха (IRQ), минимума и максимума или в виде частот и процентного отношения. Рассчитывались значения 95% доверительного интервала (ДИ) для средних и долей. Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов: критерий Шапиро – Уилка, критерий Колмогорова – Смирнова. В случае указаний на иное, чем нормальное, распределение для сравнения показателей эффективности и безопасности использовались непараметрические методы оценки. Уровни значимости и ДИ рассчитывались

как двусторонние, и статистическая значимость различий была по умолчанию двусторонней и относилась к уровню значимости 0,05 (если не указано дополнительно).

Первичный анализ эффективности основывался на выборках пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом. Проверка статистических гипотез по результатам исследования проводилась при априорном уровне значимости (альфа-ошибке), равном 0,05. Все второстепенные показатели эффективности также сравнивались между группами исследования. Сравнение групп по критериям оценки эффективности по окончании терапии проводилось с помощью критерия χ^2 для частотных показателей, для непрерывных показателей – с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака. Оценка динамики вторичных показателей, оцениваемых по 4-балльной шкале, к визитам 2 и 3 в группах исследования проводилась аналогично основному показателю эффективности. При межгрупповой оценке показателей эффективности использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок или критерий Манна – Уитни в зависимости от характера распределения данных; при внутригрупповой оценке – дисперсионный анализ ANOVA, затем t-критерий Стьюдента для повторных измерений или соответствующие непараметрические методы: ранговый ДИ, критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с расчетом мощности выборки в группы 1 и 2 было рандомизировано и включено по 82 участника с установленным клинически диагнозом «односторонний ОГСО с перфорацией» или «обострение ХГСО». Все участники соответствовали требованиям протокола, зарегистрированные в ходе реализации исследования отклонения от протокола были признаны исследователями как не влияющие на финальную оценку эффективности и безопасности исследуемых препаратов. Вместе с тем 3 участника из группы 1 и 2 – из группы 2 были

из исследования в связи с неэффективностью проводимой терапии. Демографические и ряд других характеристик групп представлены в *табл. 2*.

У 60 (36,59%) из 164 пациентов, включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболевания/состояния. Все хронические заболевания находились вне стадии обострения. Во время исследования пациенты не принимали запрещенную сопутствующую терапию. У всех пациентов женского пола после выполнения теста на беременность был зарегистрирован отрицательный результат. Среди сопутствующих заболеваний наиболее распространенными оказались ринит – 33 (30,3%), фарингит – 18 (16,5%) и гипертоническая болезнь – 10 (9,2%).

По демографическим и другим характеристикам, включая частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, а также по показателям анализов крови, мочи и жизненно важных функций между группами не было выявлено статистически значимых различий.

Исходные характеристики проявлений заболевания, включая среднюю выраженность боли в ухе, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), частотное распределение выраженности жалоб (ощущение заложенности в ухе и головная боль) и местные признаки воспаления в ухе, средние значения тональной пороговой аудиометрии и частоту выявления возбудителя микробиологическим методом, представлены в *табл. 3*.

Пациенты с диагнозом ОГСО и обострением ХГСО до начала лечения (визит 1) предъявляли жалобы на боль в ухе, локальную головную боль на стороне больного уха, выделения из него, снижение остроты слуха на целевом ухе, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Интенсивность болевого синдрома, количество и характер выделений из уха, снижение слуха, выраженность воспалительных явлений при отоскопии соответствовали легкой или умеренной степени выраженности процесса. В результате сравнительного анализа средних и частотных показателей статистически значимых межгрупповых различий в проявлении заболевания на исходном уровне выявлено не было.

Доли пациентов, достигших первичных контрольных точек исследования (отсутствие показаний к назначению системной антимикробной терапии и доля пациентов с отсутствием боли в ухе по ВАШ), отражены

на *рис. 1*. Доля участников из группы 1 и 2 с отсутствием показаний к назначению системной антибактериальной терапии к визиту 2 составила соответственно 53 из 82 (64,6%) и 56 из 82 (68,3%). Значимых различий по отсутствию показаний к назначению антибактериальной терапии к визиту 2 не наблюдалось. Разница в долях между группами 1 и 2 и 95% ДИ для разницы составили 3,66% (–11,47–18,56%).

С учетом пациентов, у которых исходно отсутствовали жалобы на боль в ухе, а также выбывших и выздоровевших до визита 4, доля пациентов с купированием боли в ухе к данному визиту в группе 1 составила 71 из 79 (89,9%), а в группе 2 – 69 из 70 (87,3%). Значимых различий между группами 1 и 2 к визиту 4 не наблюдалось. Разница в долях между группами 1 и 2 и 95% ДИ для разницы составили 2,53% (–8,64–13,73%).

Совокупная оценка терапии по первичным критериям эффективности показала, что заявленная гипотеза не меньшей эффективности препарата Диоксидин® 2,5 мг/мл ушные капли по сравнению с ушными каплями, содержащими раствор 0,3% ципрофлоксацина, является доказанной.

Доли пациентов в группах, у которых к визитам 2–4 отмечалось уменьшение выраженности боли в ухе по ВАШ на 2 балла и более, а также уменьшение выраженности жалоб (ощущение заложенности в ухе, головная боль) и местных признаков (гиперемия барабанной перепонки, выделения из уха) на 1 балл и более по 4-балльной шкале представлены на *рис. 2* и в *табл. 3*.

При оценке критерия «уменьшение выраженности боли в ухе» начиная с визита 2 учитывались пациенты, у которых невозможно было провести оценку в связи с тем, что исходная выраженность была менее 2 баллов, и выбывшие пациенты. Начиная с визита 3 дополнительно учитывали излечившихся участников. В группе 1 доли пациентов, достигших снижения выраженности боли в ухе, а также излечения демонстрировали определенное преобладание на визитах 2 и 3, а на визите 3 различия в пользу группы 1 достигли статистической значимости (*рис. 2А*).

В обеих группах на фоне проведения топической этиотропной терапии отмечалась положительная динамика показателей выраженности жалоб и местных признаков воспаления (*рис. 2В–2Е*). На 6-й день лечения (визит 3) в группе 1 отмечалось статистически значимое

● **Таблица 2.** Демографические характеристики групп участников исследования*

● **Table 2.** Demographic characteristics of the study participant groups*

Показатель		Группа 1 (n = 82)	Группа 2 (n = 82)
Средний возраст, лет, M ± SD [±95% ДИ]		40,6 ± 12,21 [37,8–43,2]	41,2 ± 12,75 [38,4–44,0]
Пол	Мужчины, n (%)	33 (40)	30 (36,6)
	Женщины, n (%)	49 (60)	52 (63,4)
Основной диагноз	ОГСО, n (%) [±95% ДИ]	45 (55) [44–66]	42 (51) [40–62]
	ХГСО, n (%) [±95% ДИ]	37 (45) [34–56]	40 (49) [37–60]
Наличие сопутствующих заболеваний/состояний, n (%) [±95% ДИ]	Есть	55 (67) [56–77]	52 (63) [52–74]
	Нет	27 (33) [23–44]	30 (37) [26–48]

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ОГСО – острый гнойный средний отит; ХГСО – хронический гнойный средний отит;

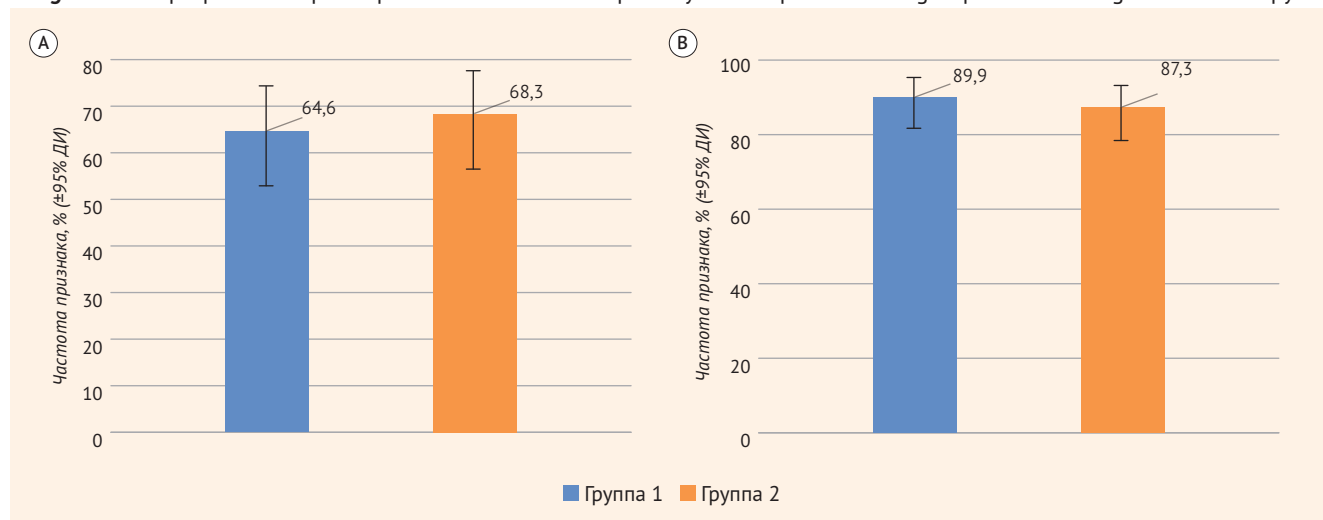
* Данные приводятся для всех включенных в исследование (популяции ITT).

● **Таблица 3.** Проявления заболевания в группах (исходный уровень)
 ● **Table 3.** Manifestations of the disease in groups (baseline)

Критерий		Группа 1 (n = 82)	Группа 2 (n = 82)
Боль в ухе по ВАШ, баллы, М ± SD [± 95% ДИ]		3,0 ± 1,66 [2,7–3,4]	3,2 ± 1,58 [2,9–3,5]
Выраженность ощущения заложенности в ухе, баллы, n (%)	0	9 (11)	11 (13,4)
	1	18 (22)	22 (26,8)
	2	38 (46,3)	27 (32,9)
	3	17 (20,7)	22 (26,8)
Выраженность головной боли, баллы, n (%)	0	39 (47,6)	44 (53,7)
	1	20 (24,4)	6 (7,3)
	2	19 (23,2)	29 (35,4)
	3	4 (4,9)	3 (3,7)
Гиперемия барабанной перепонки, баллы, n (%)	0	0 (0)	0 (0)
	1	2 (2,4)	4 (4,9)
	2	56 (68,3)	54 (65,9)
	3	24 (29,3)	24 (29,3)
Выраженность выделений из уха, баллы, n (%)	0	0 (0)	0 (0)
	1	28 (34,1)	21 (25,6)
	2	37 (45,1)	44 (53,7)
	3	17 (20,7)	17 (20,7)
Целевое ухо, дБ, М ± SD [±95% ДИ]	Средний уровень порога воздушной звукопроводимости	34,8 ± 12,82 [32,0–37,6]	39,97 ± 14,01 [36,9–43,1]
	Средний уровень порога костной звукопроводимости	12,8 ± 8,18 [11,0–14,6]	15,5 ± 11,70 [12,9–18,1]
	Воздушно-костный интервал	22,0 ± 9,42 [19,9–24,0]	24,5 ± 10,12 [22,2–26,7]
Частота выделения возбудителя, n (%)		80 (97,6)	76 (92,7)

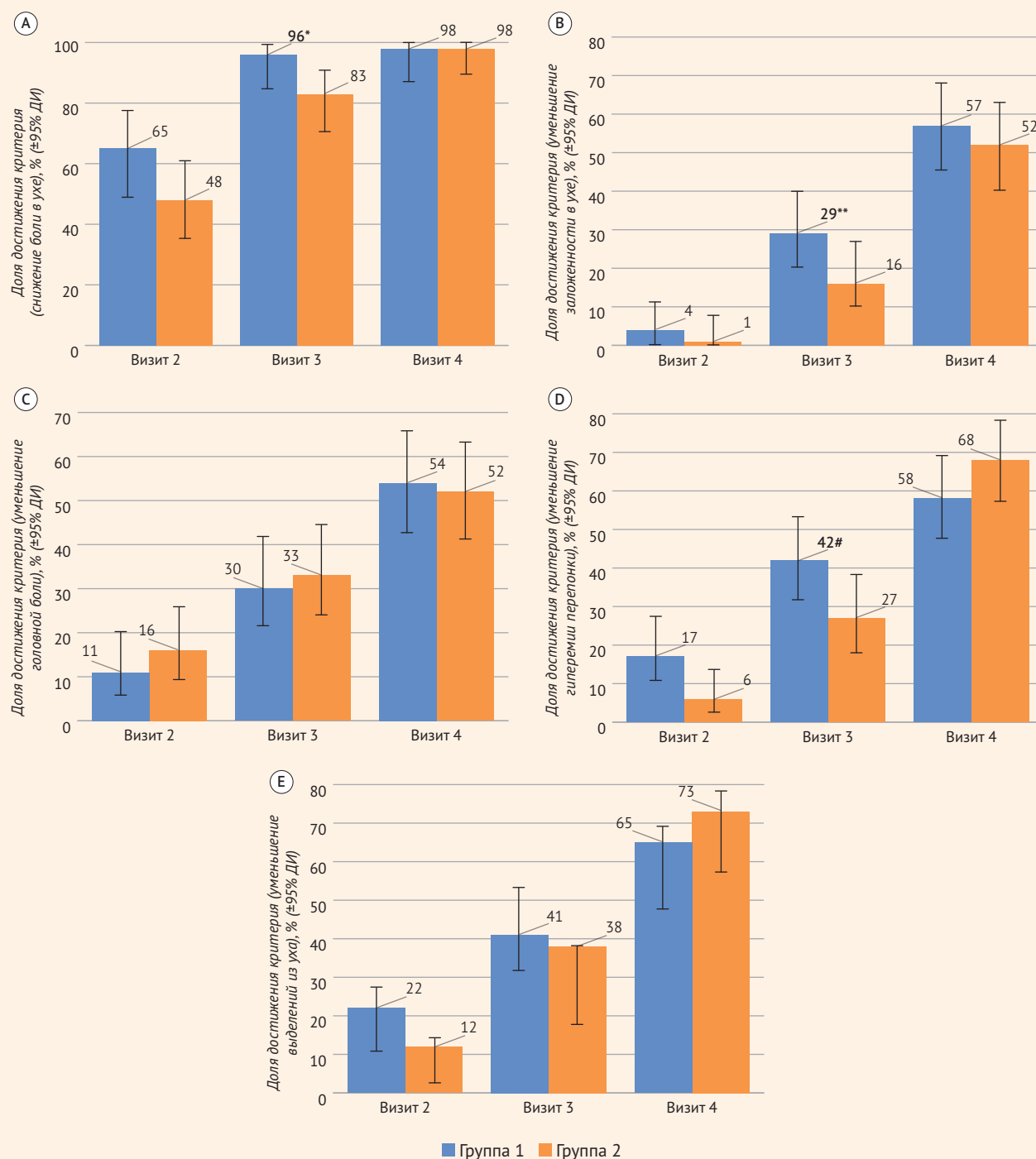
Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 1.** Доли участников, достигших первичных контрольных точек, в группах на фоне терапии
 ● **Figure 1.** The proportion of participants who reached the primary control points in the groups on the background of therapy



А – доля пациентов, которым не было показано назначение системной антимикробной терапии на визите 2; Б – доля пациентов с отсутствием боли в ухе по визуальной аналоговой шкале на визите 4.

Рисунок 2. Доли пациентов, достигших показателей вторичных критериев оценки эффективности
 Figure 2. The proportion of patients who achieved the indicators of secondary criteria for evaluating effectiveness



* Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 4,18$ ($df = 1$, $n = 104$), $p = 0,041$.

** Различия между группами находятся на границе статистической значимости, $\chi^2 = 3,6$ ($df = 1$, $n = 158$), $p = 0,058$.

– различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 4,05$ ($df = 1$, $n = 158$), $p = 0,044$.

А – снижение на 2 балла и более выраженности боли в ухе по визуальной аналоговой шкале; снижение не менее чем на 1 балл выраженности: В – ощущения заложенности в ухе, С – головной боли, Д – гиперемии барабанной перепонки, Е – выделений из уха.

преобладание долей участников, достигших уменьшения выраженности боли в ухе и гиперемии барабанной перепонки ($p = 0,041$ и $p = 0,044$ соответственно), преимущество в группе 1 в отношении выраженности ощущения заложенности в ухе достигало пограничной значимости ($p = 0,058$).

При анализе результатов оценки степени нарушения слуха до и после лечения было выявлено, что у пациентов

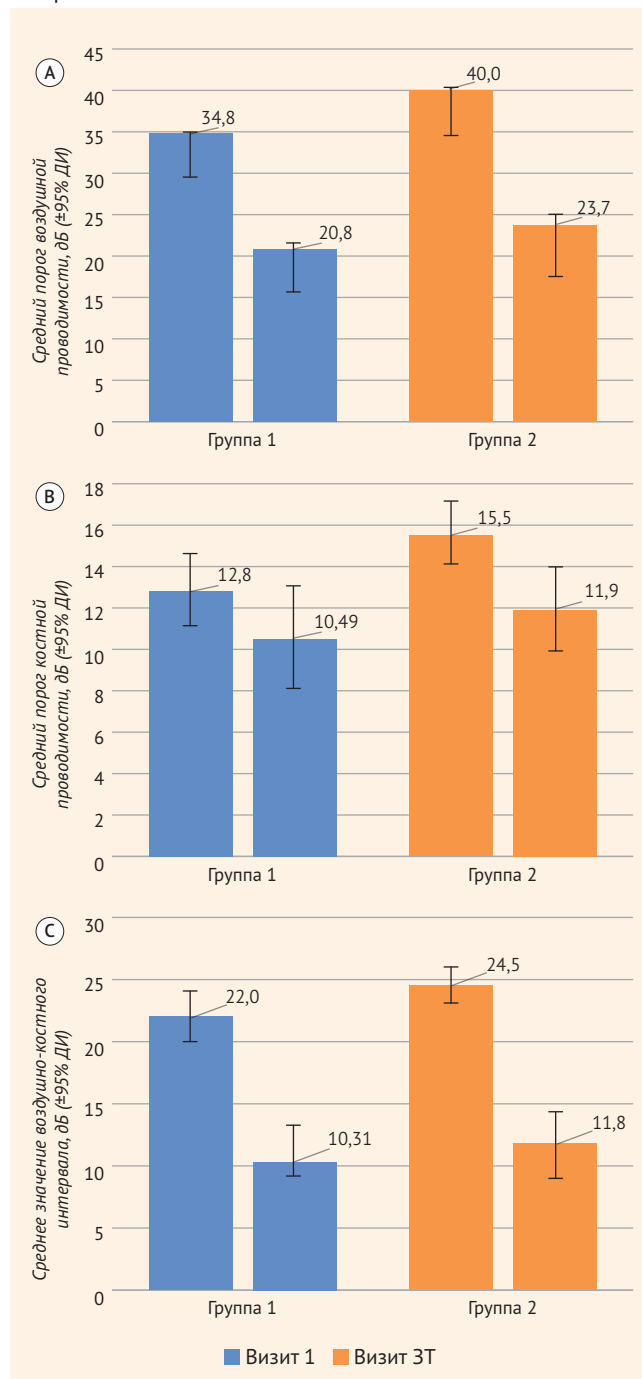
обеих групп отмечалось улучшение воздушного звукопроводения в среднем на 15 дБ без наличия статистических значимых межгрупповых различий (рис. 3).

По данным микробиологического обследования, проведенного до начала терапии, у 80 из 82 участников из группы 1 (97,6%) и у 76 из 82 пациентов группы 2 (92,7%) были выделены и идентифицированы

возбудители инфекционно-воспалительного процесса в среднем ухе (рис. 4, табл. 4). После ЗТ доли пациентов, у которых продолжали выделяться патогенные микроорганизмы (не произошло микробиологического излечения), сократились в 5,3–5,8 раза, не превышали 20% и не имели статистически значимых межгрупповых

● **Рисунок 3.** Изменения средних значений тональной пороговой аудиометрии к визиту завершения наблюдения по сравнению с исходным уровнем

● **Figure 3.** Changes in the average values of the tonal threshold audiometry by to the end of observation visit compared to the initial level



ЗТ – завершение терапии.

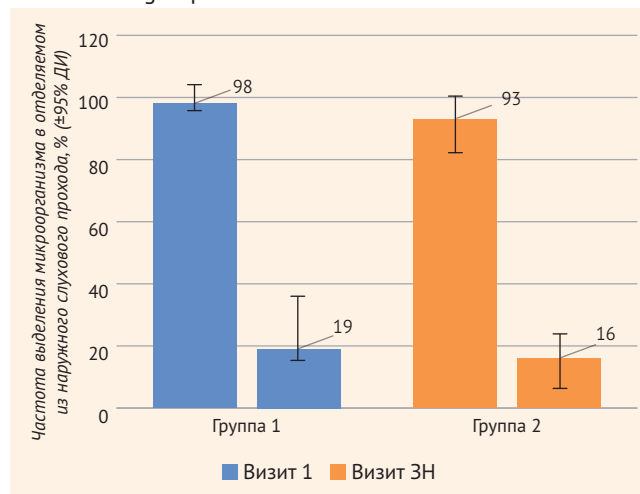
А – уровень порога воздушной проводимости; Б – уровень порога костной проводимости; С – уровень воздушно-костного интервала.

различий (рис. 4). Среди выделенных до лечения микроорганизмов доминировали грамположительные патогены.

После лечения в обеих группах сокращалось количество выделяемых штаммов грамположительных и грамотрицательных патогенов, несколько в меньшей степени сокращалось количество выделяемых комменсальных микроорганизмов. После завершения курса терапии в группе 2 не отмечалось полной элиминации *C. albicans*, в то время как в группе 1 после ЗТ *C. albicans* не обнаруживалось ни у одного участника (табл. 4).

Дополнительно анализировали долю пациентов, досрочно достигших выздоровления, в каждой группе (рис. 5).

● **Рисунок 4.** Частота выделения микроорганизмов из патологического отделяемого из уха до и после лечения в группах



ЗН – завершение наблюдения.

● **Таблица 4.** Частота выделения микроорганизмов до и после лечения в группах, n (%)

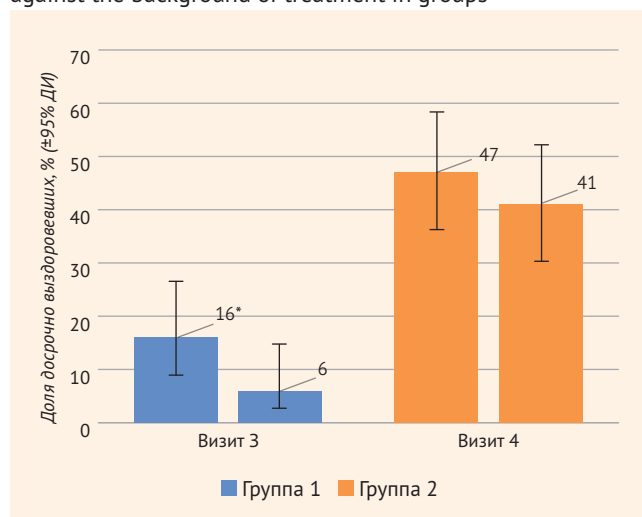
● **Table 4.** Frequency of release of microorganisms before and after treatment in groups, n (%)

Вид микроорганизмов	Группа 1		Группа 2	
	Визит 1	Визит ЗТ	Визит 1	Визит ЗТ
Грамотрицательные патогены (<i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. cloacae</i>)	19 (21)	2 (11)	20 (23)	3 (18)
Грамположительные патогены (<i>S. aureus</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>)	39 (43)	7 (39)	38 (44)	4 (24)
Дрожжеподобные грибы (<i>C. albicans</i>)	3 (3)	0 (0)	5 (6)	3 (18)
Комменсальные микроорганизмы (непатогенные <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Neisseria sicca</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. warnerii</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. viridans</i>)	29 (32)	9 (50)	24 (28)	7 (41)
Итого	90 (100)	18 (100)	87 (100)	17 (100)

Примечание. ЗТ – завершение терапии.

● **Рисунок 5.** Частота регистрации досрочного выздоровления на фоне лечения в группах

● **Figure 5.** The frequency of registration of early recovery against the background of treatment in groups



* Различия между группами 1 и 2 значимы, $\chi^2 = 4,01$ (df = 1, n = 158), p = 0,045.

Ни у одного участника в обеих группах не было зарегистрировано развития рецидива заболевания на визите 3Н.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Оценку безопасности проводили для всех 164 участников исследования с момента включения и на протяжении всего исследования. За весь период исследования было зарегистрировано 8 НЯ у 8 из 164 пациентов (4,9%). Все зарегистрированные НЯ были легкой степени тяжести. СНЯ не было зарегистрировано ни в одной группе.

У двух пациентов, получавших препарат Диоксидин®, было зарегистрировано 2 НЯ (2,4% от всей группы), в обоих случаях связь НЯ с применением Диоксида была оценена как сомнительная. В группе пациентов, которые применяли раствор 0,3% ципрофлоксацина, у 6 участников было зарегистрировано 6 НЯ (7,3% от всей группы). Связь указанных НЯ с применением препарата сравнения оценивалась как сомнительная – в 3 (50,0%), как вероятная – в 1 (16,7%) и как определенная – в 2 (33,3%) случаях. По показателю исхода НЯ у пациентов, принимавших

исследуемый препарат, выздоровление без последствий наблюдалось в 1 (50,0%), улучшение состояния – также в 1 (50,0%) случае. По показателю исхода НЯ у пациентов, принимавших препарат сравнения, выздоровление без последствий наблюдалось в 5 (83,3%), исход неизвестен в 1 (16,7%) случае (табл. 5).

В результате сравнительного анализа частот пациентов с НЯ, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией исследуемым препаратом / препаратом сравнения, исходам НЯ у пациентов в исследуемых группах не было выявлено межгрупповых различий. В ходе исследования летальных случаев и прочих СНЯ и других значимых НЯ зарегистрировано не было. Также не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность топической противомикробной терапии нетяжелых ОГСО и обострения ХГСО у взрослых. Более чем в 60% случаев в каждой группе было достаточно только местного применения ушных противомикробных капель для достижения положительной динамики; 65% пациентов из группы, получавшей ушные капли Диоксидин®, и 48% – в группе сравнения уже через 3 дня терапии добивались значительного уменьшения выраженности боли в пораженном ухе, а на 9-й день лечения (визит 4) практически 90% участников в каждой группе полностью избавлялись от боли в ухе. По ряду критериев оценки эффективности лечения (уменьшение ощущения боли и заложенности в ухе, а также гиперемия барабанной перепонки) преимущество действия ушных капель Диоксидин® над препаратом сравнения к 6-му дню лечения (визит 3) достигало статистической значимости. На фоне значительной положительной клинической динамики оба препарата обеспечивали микробиологическое излечение на уровне 73–77%, что сопровождалось восстановлением исходно сниженной воздушной проводимости по данным тональной пороговой аудиометрии. В 47 и 41% случаев лечения в группах 1 и 2 соответственно к 9-му дню лечения удалось добиться полного

● **Таблица 5.** Описание нежелательных явлений, зарегистрированных в ходе проведения исследования

● **Table 5.** Description of adverse events registered during the study

Описание нежелательного явления	Группа 1 (Диоксидин® ушные капли, n = 82)		Группа 2 (ципрофлоксацин-содержащие ушные капли, n = 82)	
	n (%)*	Связь с препаратом	n (%)*	Связь с препаратом
Боли в эпигастральной области	0 (0)	–	1 (16,7)	Сомнительная
Боли в нижней части живота	0 (0)	–	1 (16,7)	Сомнительная
Жжение при введении препарата в наружный слуховой проход**	0 (0)	–	3 (50)	Определенная (2); вероятная (1)
Ожог левой голени	0 (0)	–	1 (16,7)	Сомнительная
Повышение артериального давления#	2 (100)	Сомнительная (2)	0 (0)	–

* Значение частоты относительно общего количества нежелательных явлений в группе.

** Жжение отмечалось при каждом введении препарата в наружный слуховой проход.

Повышение артериального давления развивалось у пациентов с наличием сопутствующего заболевания «гипертоническая болезнь».

излечения, при этом уже на 6-й день лечения в группе исследуемого препарата доля досрочно выздоровевших статистически значимо была больше, чем в группе ципрофлоксацин-содержащего препарата – 16 против 6%.

С учетом типичной этиологии топическое применение противомикробных препаратов, в том числе ушных капель, содержащих фторхинолоновые препараты, получило широкое распространение в лечении ОГСО и обострений ХГСО [1, 2, 10–14]. Отсутствие ототоксичности обуславливает их преимущество над аминогликозидами в перфоративную стадию ОГСО и у пациентов с хроническим воспалением среднего уха [15, 16]. Вместе с тем за последние годы на фоне широкого применения фторхинолонов начинают появляться сообщения о выявлении штаммов возбудителей, обладающих пониженной чувствительностью к действию данных препаратов [8, 15, 16, 27–29]. Кроме того, несмотря на широкий спектр и высокую активность противомикробного действия, фторхинолоны не предотвращают риск присоединения грибковой флоры [30, 31].

Новая лекарственная форма Диоксицина (2,5 мг/мл ушные капли) по результатам проведенного исследования по эффективности не уступает фторхинолоновым препаратам, а по ряду критериев помогает добиваться и преимуществ, что подтверждают результаты предыдущих исследований [18, 32]. Вследствие того что механизм действия Диоксицина отличается от механизма действия фторхинолонов [33], он может выступать как препарат выбора в случае резистентности к ототопическим формам

фторхинолонов и в целом как препарат успешного стар-та терапии у пациентов с рецидивирующими ОГСО, а также обострениями ХГСО. Кроме того, Диоксидин® обладает антикандидозной активностью, что продемонстрировано в данном исследовании, и позволяет в определенной степени контролировать риски развития отомикозов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами клиничко-лабораторные данные подтвердили высокую эффективность новой лекарственной формы препарата Диоксидин® (2,5 мг/мл ушные капли) при местной терапии ОГСО и обострении ХГСО. Диоксидин® отличается совокупностью выдающихся фармакологических свойств и характеристик, проявляет высокую терапевтическую активность, сравнимую с современными ототопическими фторхинолонами. Результаты исследования подтвердили его безопасность и хорошую переносимость.

Целесообразно использование новой лекарственной формы Диоксицина (2,5 мг/мл ушные капли) для проведения эмпирической терапии бактериальных инфекций среднего уха в амбулаторно-поликлинической практике, что позволит сократить продолжительность лечения, а следовательно, и уменьшить финансовые затраты.

Поступила / Received 19.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024
Принята в печать / Accepted 15.03.2024

Список литературы / References

- Карнеева ОВ, Гуров АВ, Поляков ДП, Тулулов ДА, Рязанцев СВ, Гаращенко ТИ и др. *Отит средний острый: клинические рекомендации*. М.; 2021. 47 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/314_2.
- Байбакова ВВ, Гаров ЕВ, Гарова ЕЕ, Гуров АВ, Загорская ЕЕ, Зеленкова ВВ и др. *Хронический средний отит: клинические рекомендации*. М.; 2021. 60 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/698_1.
- Гуров АВ, Левина ЮВ, Гусева АЛ, Елчуева ЗГ, Ефимова СП, Гордиенко МВ. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(1):36–39. <https://doi.org/10.17116/otorino201883136-39>.
- Gurov AV, Levina IuV, Guseva AL, Elchueva ZG, Efimova SP, Gordienko MV. The specific microbiological and clinical features of acute otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2018;83(1):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201883136-39>.
- Крюков АИ, Кунельская НЛ, Гуров АВ, Елчуева ЗГ, Соколов СС. Клиника и микробиологические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):52–55. <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>.
- Krukov AI, Kunel'skaya NL, Gurov AV, Elchueva ZG, Sokolov SS. The clinical picture and specific microbiological features of acute otitis media. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(4):52–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580452-55>.
- Rijk MH, Hullegie S, Schilder AGM, Kortekaas MF, Damoiseaux RAMJ, Verheij TJM, Venekamp RP. Incidence and management of acute otitis media in adults: a primary care-based cohort study. *Fam Pract*. 2021;38(4):448–453. <https://doi.org/10.1093/fampra/maa150>.
- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>.
- Alam M, Sultan A, Chandra K. Microbiological Assessment of Chronic Otitis Media: Aerobic Culture Isolates and Their Antimicrobial Susceptibility Patterns. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl. 3):3706–3712. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02496-x>.
- Mofatteh MR, Shahabian Moghaddam F, Yousefi M, Namaei MH. A study of bacterial pathogens and antibiotic susceptibility patterns in chronic suppurative otitis media. *J Laryngol Otol*. 2018;132(1):41–45. <https://doi.org/10.1017/S0022215117002249>.
- Basnet R, Sharma S, Rana JC, Shah PK. Bacteriological Study of Otitis Media and Its Antibiotic Susceptibility Pattern. *J Nepal Health Res Counc*. 2017;15(2):124–129. <https://doi.org/10.3126/jnhrc.v15i2.18186>.
- Schilder AG, Marom T, Bhutta MF, Casselbrant ML, Coates H, Gisselsson-Solén M et al. Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(Suppl. 4):S88–S105. <https://doi.org/10.1177/0194599816633697>.
- Владимирова ТЮ, Мартынова АБ. Современные аспекты ведения пациентов с воспалительными заболеваниями наружного и среднего уха. *Медицинский совет*. 2023;(7):39–45. <https://doi.org/10.21518/ms2023-075>.
- Vladimirova TYu, Martynova AB. Modern aspects of managing patients with inflammatory diseases of the external and middle ear. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(7):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-075>.
- Chong LY, Head K, Webster KE, Daw J, Richmond P, Snelling T et al. Topical versus systemic antibiotics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013053.pub2>.
- Head K, Chong LY, Bhutta MF, Morris PS, Vijayasekaran S, Burton MJ et al. Topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD013055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013055.pub2>.
- Head K, Chong LY, Bhutta MF, Morris PS, Vijayasekaran S, Burton MJ, Schilder AG, Brennan-Jones CG. Antibiotics versus topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD013056. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013056.pub2>.
- Hussain SZM, Hashmi SS, Qayyum A. Ototoxicity of Topical Antibiotic Ear Drops in Chronic Suppurative Otitis Media in Humans: A Review of the Literature. *Cureus*. 2022;14(12):e32780. <https://doi.org/10.7759/cureus.32780>.
- Haynes DS, Rutka J, Hawke M, Roland PS. Ototoxicity of ototoxic drops – An update. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(3):669–683. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2007.03.010>.
- Еремеева КВ, Будейкина ЛС. Особенности топической терапии острого среднего отита. *Медицинский совет*. 2017;(8):84–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-84-86>.
- Eremeeva KV, Budeikina LS. Specifics of the local treatment of acute otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):84–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-84-86>.

18. Овчинников АЮ, Егиян СС. Эффективность антимикробного препарата диоксидин при лечении воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(2):61–66. <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
- Ovchinnikov AYU, Egiyan SS. Efficacy of Dioxidine antimicrobial preparation for the treatment of inflammatory diseases of the external and middle ear. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2016;81(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681261-66>.
19. Гуськова ТА, Дурнев АД, Рейхарт ДВ, Чернявцева АП. Антимикробная активность диоксида в отношении штаммов потенциальных возбудителей оториноларингологических инфекций. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(7):35–39. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>.
- Guskova TA, Durnev AD, Reichart DV, Chernyavtseva AP. Antimicrobial activity of dioxidine with respect to typical otorinolaryngologic infection strains. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(7):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-7-35-39>.
20. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Щербakov АЮ, Атлашкин ДН. Диоксидин – неизменный фаворит в лечении воспалительных заболеваний лор-органов: 45 лет вместе. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(28):42–46. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>.
- Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Shcherbakov AYU, Atlashkin DN. Dioxidine is a constant favorite in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract: 45 years together. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(28):42–46. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/f92/Ovchinnikov.pdf>.
21. Еремеева КВ, Наговская ВВ, Морозова СВ. Гидроксиметилхиноксалиндиоксид – точки приложения в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2023;7(7):72–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
- Eremeeva KV, Nagovskaya VV, Morozova SV. Hydroxymethylquininoxalindioxide as leverage points for otorinolaryngology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;7(7):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-119>.
22. Большаков ЛВ. Антибактериальная активность Диоксида в условиях аэро- и анаэробии. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1986;31(10):760–764.
- Bolshakov LV. Antibacterial activity of Dioxidine under conditions of aerobic and anaerobiosis. *Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya*. 1986;31(10):760–764. (In Russ.)
23. Пономарева ТР. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину *in vitro* в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология*. 1987;32(3):199–202.
- Ponomareva TR. Sensitivity of clinical bacterial strains to dioxidine *in vitro* under aerobic and anaerobic conditions. *Antibiotiki i Meditsinskaya Biotekhnologiya*. 1987;32(3):199–202. (In Russ.)
24. Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Николаева ЮО. Новые эффекты топического антимикробного препарата в лечении острого тонзиллофарингита. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(4):93–102. <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>.
- Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. New effects of a topical antimicrobial (agent) in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2023;88(4):93–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20238804193>.
25. Овчинников АЮ, Егиян СС. Наш опыт этиотропного лечения воспалительных заболеваний наружного и среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):115–124. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>.
- Ovchinnikov AYU, Egiyan SS. Etiotropic treatment of inflammatory diseases of the external and middle ear. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(6):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-6-115-124>.
26. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.
- Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.
27. Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health*. 2022;10:1025633. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1025633>.
28. Walker DD, David MZ, Catalano D, Daum R, Gluth MB. In Vitro Susceptibility of Ciprofloxacin-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus to Otopical Therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(5):923–929. <https://doi.org/10.1177/0194599818762382>.
29. Sarkar S, Chakraborty A, Sengupta M, Ghosh S, Mukhopadhyay S, SenGupta M. In vitro activity of levofloxacin against lower respiratory tract pathogens. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6(3):89–93. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.160749>.
30. Gupta K, Bisht D, Bhooshan S, Sood A. Microbial Etiologies of Otitis Media with Resistance Pattern in a Tertiary Care Hospital in North India. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(3):1676–1680. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03711-7>.
31. Jackman A, Ward R, April M, Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(6):857–860. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.01.022>.
32. Рязанцев СВ, Балацкая КА, Ткачук ИВ, Голованов АЕ, Киреев ПВ. Топическая антибактериальная терапия перфоративных отитов в пандемию COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(20):101–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109>.
- Ryazantsev SV, Balatskaya KA, Tkachuk IV, Golovanov AE, Kireev PV. Topical antibiotic therapy for perforated otitis in the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(20):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-101-109>.
33. Palos I, Luna-Herrera J, Lara-Ramírez EE, Loera-Piedra A, Fernández-Ramírez E, Aguilera-Arreola MG et al. Anti-Mycobacterium tuberculosis Activity of Esters of Quinoxaline 1,4-Di-N-Oxide. *Molecules*. 2018;23(6):1453. <https://doi.org/10.3390/molecules23061453>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Овчинников
 Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко
 Написание текста – Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева
 Сбор и обработка материала – Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева
 Обзор литературы – Ю.О. Николаева
 Анализ материала – А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, Ю.О. Николаева
 Статистическая обработка – Ю.О. Николаева
 Редактирование – Н.А. Мирошниченко
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Овчинников

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey Yu. Ovchinnikov
 Study concept and design – Andrey Yu. Ovchinnikov, Nina A. Miroshnichenko
 Text development – Nina A. Miroshnichenko, Yulia O. Nikolaeva
 Collection and processing of material – Nina A. Miroshnichenko, Yulia O. Nikolaeva
 Literature review – Yulia O. Nikolaeva
 Material analysis – Andrey Yu. Ovchinnikov, Nina A. Miroshnichenko, Yulia O. Nikolaeva
 Statistical processing – Yulia O. Nikolaeva
 Editing – Nina A. Miroshnichenko
 Approval of the final version of the article – Andrey Yu. Ovchinnikov

Информация об авторах:

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; lorent1@mail.ru

Мирошниченко Нина Александровна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; mirnino@yandex.ru

Николаева Юлия Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; yu.o.nikolaeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey Yu. Ovchinnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; lorent1@mail.ru

Nina A. Miroshnichenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; mirnino@yandex.ru

Yulia O. Nikolaeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; yu.o.nikolaeva@gmail.com