doi: 10.17116/otorino201681673-77

# Изучение эффективности и безопасности нового цефалоспоринового антибиотика при лечении острого бактериального риносинусита

К.м.н. Е.Л. САВЛЕВИЧ[1], д.м.н., проф. В.С. КОЗЛОВ[1], врач М.А. ЖАРКИХ[2]

[1]Кафедра оториноларингологии (зав. — проф. В.С. Козлов) ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (ректор Е.В. Есин), Москва, Россия, 121359; [2]ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ (глав. врач — д.м.н. Е.Б. Александрова) Москва, Россия, 119121

**Острый риносинусит занимает лидирующее положение по частоте назначения антибиотиков во всем мире. Одновременно актуальность проблемы антибиотикорезистентности и безопасности применения антибактериальных препаратов приобретает межнациональные масштабы. В статье приведены основные механизмы устойчивости бактерий и развития побочных явлений при применении макролидов, респираторных фторхинолонов и разных классов β-лактамных антибиотиков. Формирование IgE-опосредованной аллергии на цефалоспорины связано с боковой $R_1$ цепью. Строение $R_1$ имеет сходство с пенициллинами только у цефалоспоринов I и II поколений, тем самым создавая условия для развития перекрестной аллергии. У цефалоспоринов III и IV поколений $R_1$ представлена качественно другим химическим соединением (аминотиазол-оксим группой), что повышает уровень толерантности к этим классам антибиотиков. Приведены данные наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности нового препарата спектрацеф, действующим веществом которого является цефалоспорин III поколения цефдиторен, при лечении острого бактериального риносинусита в амбулаторной практике.**

*Ключевые слова: острый риносинусит, антибиотики, цефалоспорины, пенициллины, аллергия, резистентность, побочные эффекты.*

# A study of the efficacy and safety of new cephalosporin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis

E.L. SAVLEVICH[1], V.S. KOZLOV[1], M.A. ZHARKYKH[2]

Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia, 121359; Polyclinic №5 of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia, 119121

**Acute rhinosinusitis is leading in frequency of antibiotic prescribing all over the world. At the same time the problem of antibiotic resistance and safety of antimicrobial drugs becomes more relevant and international. The article describes the basic mechanisms of bacterial resistance and growth of side effects when using macrolides, respiratory fluoroquinilones and β-lactam antibiotics of different types. Formation of IgE-mediated cephalosporin allergy is associated with the side R1 chain. The R1 structure of cephalosporins I and II generations is similar to penicillins, thus creating conditions for cross-allergy progression. R1 of cephalosporins III and IV generations is represented by a qualitatively different chemical compound (aminothiazol-oxime group) that increases the level of tolerance to these antibiotic types. The data of surveillance study are given to evaluate the efficacy and safety of the new drug Spectracef (active substance is cephalosporin of III generation Cefditoren) when treating acute bacterial rhinosinusitis on an outpatient basis.**

*Keywords: acute rhinosinusitis, antibiotics, cephalosporins, penicillins, allergy, resistance, side effects.*

Согласно рекомендациям основного европейского рекомендательного документа по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps — EPOS, 2012), основой терапии острого бактериального риносинусита (ОБРС) являются антибактериальные препараты [1]. Острый риносинусит находится на пятом месте по частоте назначения антибиотиков в США [2]. По РФ такой статистики не опубликовано. По данным зарубежных и российских исследователей, основными возбудителями острого бактериального синусита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, продуцирующие токсины, которые блокируют деятельность мукоциллиарного транспорта и повреждают респираторный эпителий, а также *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes* [3]. *Pseudomonas aeruginosa* высевается у пациентов при нозокомиальном синусите, муковисцидозе, при иммунодефицитных состояниях, в том числе ВИЧ-инфекции [4, 5]. Кроме того, в последнее время у пациентов с острым бактериальным риносинуситом без иммунологических нарушений отмечается рост *St. aureus* [6]. В целом в РФ ОБРС пневмококковой этиологии встречается в 44,9% во всех возрастных группах, в 17,3% его причиной является *Haemophilus influenza* (данные культурального исследования содержимого синуса, полученного путем аспирации) [7]. Эта информация имеет практическую ценность, так как в реальной врачебной практике при остром риносинусите назначение антибактериальной терапии проводится эмпирически, в связи с тем, что для определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам необходимы культуральные методы исследования, а они требуют затрат определенного количества времени до получения результатов. Поэтому доктор принимает решение о назначении антибиотика, учитывая спектр действия, уровень резистентности к этому препарату, профиль безопасности, кратность приема, фирму и страну-изготовителя. В то же время ан-

© Коллектив авторов, 2016

[1]e-mail: savllena@gmail.com

[2]e-mail: zharkih@yandex.ru

тибиотики — единственный класс лекарственных препаратов, активность которых со временем снижается, и одновременно прогрессивно уменьшается число новых синтезированных антибиотиков. Проблема борьбы с антибиотикорезистентностью бактерий в настоящий момент становится одной из самых актуальных проблем общества. По данным известного британского экономиста Джима О'Нила, ежегодная смертность от инфекций, устойчивых к антибактериальной терапии, составляет в среднем 700 тыс. человек. Если экстраполировать нынешние тенденции на 2050 г., получится, что к середине века излечимые сегодня болезни унесут 10 млн человеческих жизней. Таким образом, рациональный выбор антимикробного препарата для эмпирической терапии является крайне актуальным вопросом: с одной стороны, следует избегать «стрельбы из пушек по воробьям», с другой — нельзя не учитывать возможность резистентности возбудителей. Один из способов влияния на рост резистентности — избегание использования одних и тех же соединений: чем больше разнообразие антибиотиков, которые применяют пациенты, тем сложнее бактериям выработать к ним устойчивость [8]. Второй аспект, который необходимо учитывать при назначении антимикробных препаратов, — безопасность терапии. К сожалению, в погоне за эффективностью вопросам безопасности часто не уделяется должного внимания. Ниже приведены основные характеристики отдельных классов препаратов, рекомендованных для терапии ОБРС, а также новые данные о безопасности применения цефалоспоринов у пациентов с аллергией на пенициллины.

Практически во всех отечественных и зарубежных руководствах препаратами старта при терапии острого риносинусита считаются защищенные пенициллины, в частности амоксициллина клавуланат. Основные механизмы защиты бактерий от этого ряда лекарственных препаратов: продукция ферментов, разрушающих связи β-лактамного кольца (β-лактамазы) и/или модифицирующих антибиотик, и изменение в клетке микроорганизма структуры мишени — пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) транспептидазы и карбоксипептидазы, отвечающих за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. Добавление клавулановой кислоты как ингибитора β-лактамазы неплохо справляется с первым механизмом, но не решает проблему со вторым, поскольку механизм резистентности пневмококка к пенициллину связан не с продукцией β-лактамаз, а с модификацией ПСБ [7]. Относится ли это ко всему классу β-лактамов? К счастью, нет: перекрестная устойчивость между отдельными β-лактамами неполная. Значительная часть штаммов *Str. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефалоспоринам III поколения и карбапенемам [9].Что касается продукции β-лактамаз, то необходимо учитывать, что в последнее время отмечается увеличение количества β-лактамаза-позитивных и амоксициллин-клавуланат-резистентных штаммов *H. Influenzae* (в США до 27—43%) [10—12]. Из осложнений при применении комбинации амоксициллин + клавуланат примерно в 24% случаев возникает диарейный синдром, связанный с побочными эффектами клавулановой кислоты из-за ее неполного всасывания и усиления моторики тонкого кишечника [13, 14]. Клавуланат на 13—23% увеличивает риск холестатического или гепатоцеллюлярного поражения печени, которое чаще всего носит транзиторный характер и через несколько недель функция печени полностью восстанавливается. С другой стороны, существует вероятность возникновения этого осложнения через 8 нед после окончания курса антибиотикотерапии или увеличение его продолжительности с развитием дуктопении или персистирующего поражения печени [15]. Холестаз может возникать в результате непосредственного воздействия на гепатоциты или мелкие и крупные желчные протоки [16]. По данным британских врачей, при приеме амоксициллина клавуланата желтуха была зарегистрирована в 9,91 случая на 100 000 пациентов [15].

Макролиды при остром синусите являются альтернативными препаратами второй линии и в основном рекомендуются при непереносимости β-лактамов. В руководстве по ведению взрослых и детей с ОРС Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) макролиды (кларитромицин и азитромицин) не рекомендуются для эмпирической терапии в связи с высокими показателями резистентности у пневмококков (30%). В азиатских регионах ситуация в отношении снижения чувствительности к антибиотикам этого класса еще более печальная [12]. В РФ, согласно последним данным мониторинга резистентности, уровень резистентности к азитромицину и кларитромицину превысил 20% порог, что обусловливает необходимость на некоторое время ограничить массовое применение макролидов, оставив их для лечения хронического риносинусита [19]. Основным механизмом развития резистентности к макролидам являются модификация мишени (50S субъединица бактериальной рибосомы), при этом стрептококковые метилазы индуцируются всеми классами макролидов, что приводит к развитию устойчивости ко всем антибиотикам данного класса. Кроме того, специальный белок-транспортер грамположительных бактерий способен выводить из клетки 14- и 15-членные макролиды, хотя этот механизм имеет меньшую клиническую значимость [9]. Дополнительно 14-членные макролиды (в том числе кларитромицин) ингибируют систему цитохрома-450, что приводит к накоплению токсических метаболитов с непосредственным токсическим или опосредованным иммунологическим поражающим воздействием на печень [20]. Возможно развитие холестатического гепатита или дуктопении [21]. Кроме того, необходимо помнить о кардиотоксичности макролидов при их назначении. Аритмогенный потенциал 14-членных макролидов выше, чем 15-членных [22].

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) не рекомендованы для начального этапа терапии ОБРС, хотя обладают высокой активностью в отношении всех возбудителей, включая пневмококк, *M. catarrhalis* и β-лактамаза-продуцирующих *H. influenzae*. По результатам метаанализа сравнения эффективности респираторных фторхинолонов и β-лактамных антибиотиков (амоксициллина клавуланат и цефалоспорины III поколения) не получено достоверной разницы в сроках регресса клинических симптомов, зато частота побочных эффектов при применении респираторных фторхинолонов была в 2 раза выше [23]. Основными механизмами развития устойчивости к хинолонам является модификация структуры мишени (топоизомераз) и активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) специальными транспортными системами [9]. Побочные реакции при приеме фторхинолонов возникают у 3—17% больных [24]. При одновременном приеме препарата и воздействии на кожу

ультрафиолетовых лучей возможна реакция фотосенсибилизации разной степени выраженности: от незначительной эритемы или везикул до токсического эпидермального некролиза и кожного васкулита [25]. Механизм гепатотоксического действия фторхинолонов связан с образованием в ходе метаболизма препарата окислительных радикалов в печени, что ведет к повреждению гепатоцитов, некрозу и дегенерации печеночной ткани; диапазон поражения — от повышения печеночных ферментов, желтухи, холестатического гепатита до фульминантного гепатита с печеночной недостаточностью [26]. В амбулаторной практике основное значение имеет потенциальная нейротоксичность фторхинолонов. Индикатор просудорожной активности, характеризующий возбуждающее действие на ЦНС, существует во всех поколениях этих антибиотиков и проявляется головной болью, головокружением и сонливостью [27]. Одним из наиболее опасных побочных эффектов, связанных с приемом препаратов этой группы, является нарушение ритма, в том числе развитие желудочковых аритмий, а удлинение интервала QT в настоящее время рассматривается как групповое свойство фторхинолонов [24]. Еще одним отличительным свойством препаратов этой группы является развитие в любом возрасте тендинита и возникновение риска разрыва сухожилия, чаще всего ахиллова, что ограничивает их применение в пожилом возрасте [27]. Кроме того, фторхинолоны противопоказаны при беременности, кормлении грудью, детям и подросткам до 18 лет. В мае 2016 г. FDA выпустила рекомендации об ограничении применения фторхинолонов, «поскольку риск серьезных побочных эффектов, как правило, перевешивает преимущества лечения у пациентов с острым бактериальным синуситом, обострением хронического бронхита и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей». Рекомендуется зарезервировать эту группу препаратов для использования в условиях отсутствия альтернативных вариантов лечения или терапии тяжелых бактериальных инфекций, в том числе сибирской язвы, чумы и бактериальной пневмонии, где преимущества фторхинолонов перевешивают риск возможного развития осложнений.

Цефалоспорины — β-лактамные антибиотики, содержащие, в отличие от пенициллинов, дигидротиазин вместо тиазолидинового кольца и две различные боковые цепи ($R_1$ и $R_2$). Цепь $R_1$ имеет сходство с пенициллинами только у цефалоспоринов I и II поколений; у цефалоспоринов III и IV поколений она представлена качественно другим химическим соединением (аминотиазол-оксим группой). Вариабельность цепи $R_2$ обусловливает уникальные фармакокинетические свойства и особенности антибактериальной активности каждого отдельно взятого препарата этой группы. Они отличаются хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными явлениями при их приеме являются желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота и рвота). В рекомендациях по лечению острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов цефалоспорины, как правило, рассматриваются как альтернативные препараты и не рекомендованы при аллергии на β-лактамы. Спектр действия цефалоспоринов разных поколений неодинаков, и даже внутри одного III поколения есть существенные отличия между отдельными представителями; цефиксим и цефтибутен имеют низкую активность в отношении пневмококка, что делает целесообразным их использование только при ОБРС гемофильной этиологии; цефтриаксон и цефдиторен высокоэффективны в отношении обоих возбудителей. Цефтриаксон давно и достаточно широко используется, но наличие только инъекционной формы ограничивает его использование. Цефдиторен — новый пероральный цефалоспорин, структурно отличающийся от других препаратов из группы цефалоспоринов III поколения наличием метилтиазолиловой группы в позиции С3. Такая структура антибиотика обеспечивает повышенную активность против грамположительных бактерий, в том числе устойчивость в отношении пенициллинсвязывающего белка ПСБ2Х пневмококка, что позволяет успешно преодолевать резистентность нечувствительных к пенициллину штаммов *Streptococcus pneumonia* [28].

Во врачебной среде сложилось устойчивое мнение о том, что при наличии аллергии к β-лактамным антибиотикам цефалоспорины назначать нельзя. Известно, что пенициллиновый ряд лидирует в частоте развития аллергических реакций среди всех антибактериальных препаратов (от 15,6 до 54%). Аллергические реакции на β-лактамные антибиотики возникают из-за способности к спонтанному открытию β-лактамного кольца и связывания карбонильной группы с мембранами сывороточных и клеточных белков, формируя стабильные ковалентные лекарственно-белковые аддукты, известные как конъюгаты гаптена с носителем [29]. Изначально в литературе были сообщения о наличии перекрестной аллергии между пенициллинами и цефалоспоринами I поколения [30]. В процессе развития II, III и IV поколений цефалоспоринов они модифицировались по размеру и сложности своих боковых цепей, что проявилось изменением перекрестной реактивности между пенициллинами и цефалоспоринами. Как отмечает M.E. Pichichero [31], уровень толерантности между этими классами антибиотиков составляет 98%, что возможно, ниже, чем между пенициллинами и другими антибактериальными препаратами. Риск анафилактических реакций на цефалоспорины оценивается в 0,0001—0,1%, и нет доказанной корреляции между группами пациентов с аллергией на пенициллины и отсутствием таковой [32]. Поэтому запрет на применение всей группы цефалоспоринов при наличии в анамнезе аллергии на пенициллины может иметь больше отрицательных последствий, чем положительных сторон. По данным M.E. Pichichero [31], использование при аллергии на пенициллины цефалоспоринов III—IV поколений, боковые цепи которых отличаются от пенициллина, юридически оправдано и обосновано с позиций доказательной медицины. В рекомендациях по лечению острого среднего отита у детей Американской академии педиатрии и семейных врачей (American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians) даны прямые указания на назначение цефалоспоринов III поколения, несмотря на аллергию на пенициллины в анамнезе [33].

Резюмируя, необходимо отметить, что в настоящее время основным методом лечения острого бактериального риносинусита является антибиотикотерапия. Каждая группа антибиотиков имеет свои показания и противопоказания, равно как и побочные эффекты. Безусловно, врач должен всегда учитывать потенциальный риск развития аллергической реакции и при назначении того или иного антибиотика следовать инструкции по его применению. Отрадно отметить, что на отечественном рынке появляются новые антибактериальные препараты, в частности антибиотик Спектрацеф. Многие клиницисты до настоящего времени не имеют опыта применения данно-

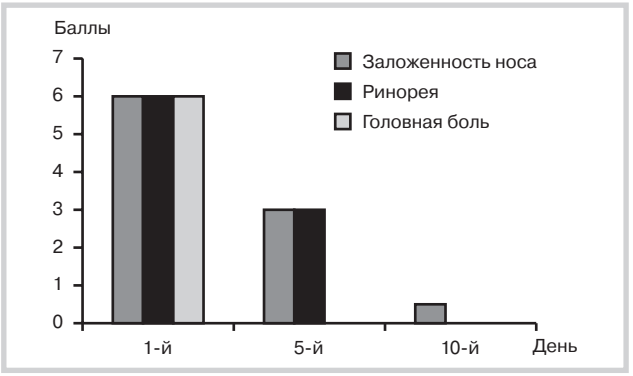
го препарата в лечебной работе. Именно поэтому инициированное исследование является актуальным и его результаты послужат корректному применению спектрацефа в клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата спектрацеф при лечении острого бактериального риносинусита в амбулаторной практике.

## Пациенты и методы

Под наблюдением находились 30 больных с диагнозом: острый гнойный риносинусит, в возрасте от 19 до 67 лет, среди которых 11 женщин и 19 мужчин. Исследование было проведено в отделении оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника №5» Управления делами Президента РФ в период с марта по сентябрь 2016 г. Диагноз устанавливали на основе клинической картины, данных эндоскопического исследования и рентгенографии околоносовых пазух. При постановке диагноза учитывали клиническую симптоматику: жалобы на головную боль, тяжесть в проекции околоносовых пазух, затруднение носового дыхания, выделения из носа слизисто-гнойного характера, слабость, субфебрильная температура тела. При анализе рентгенограмм отмечали уменьшение пневматизации околоносовых пазух в виде пристеночного отека и тотального снижения их воздушности. Чаще были поражены верхнечелюстные и решетчатые пазухи, реже — лобные. У 18 (60%) пациентов процесс носил двусторонний характер. Все пациенты отмечали перенесенную 5—15 дней назад ОРВИ. Часть больных отмечали внезапное ухудшение самочувствия спустя несколько дней после видимой положительной динамики течения ОРВИ с тенденцией к выздоровлению. Другие пациенты отмечали постепенное ухудшение самочувствия на фоне ОРВИ. Длительность текущего заболевания (риносинусит) до обращения за медпомощью колебалась от 1 до 8 дней. Критерием исключения было лечение антибактериальными препаратами в течение 2 мес до нынешнего обращения к оториноларингологу, наличие хронического риносинусита.

Всем пациентам был назначен спектрацеф (цефдиторен) по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, ирригационная терапия полости носа и деконгестанты. Оценка клинической эффективности исследуемого препарата осуществлялась на основании динамики клинической симптоматики. Перед началом лечения, на 5-й и 10-й дни по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациенты давали оценку следующим симптомам: головная боль, заложенность носа, выделения из носа. Одновременно при эндоскопическом осмотре оценивалось состояние слизистой оболочки носа, отмечалось наличие патологического секрета. Для статистического анализа данных использовались программа AtteStat, версия 2.8.0. В связи с отклонением гипотезы о нормальности распределения по всем признакам показатели рассчитывались в виде медианы (M) и межквартильных 25-го и 75-го интервалов [в квадратных скобках].




**Динамика клинических симптомов острого риносинусита.**

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения показал положительную динамику купирования всех изучаемых симптомов заболевания **(см. рисунок)**. Головная боль на 5-й день сохранялась только в 30% случаев, интенсивность ее согласно ВАШ достоверно уменьшилась: 6 [3—9] до лечения, 0 [0—1] — на 5-й день. На 10-й день заболевания этого симптома не отмечал ни один пациент. Выраженность выделений из носа также достоверно уменьшилась при повторном визите на 5-й день заболевания (6 [6—9] и 3 [3—6]), при осмотре менялся характер выделений — от гнойного до слизистого. На 10-й день у 5 (30%) человек отмечались незначительные выделения серозно-слизистого характера (медиана 0 [0—1]). Достаточно неприятный симптом заложенности носа, также как и ринорея, был в наличии в 100% случаев (медиана 6 [3—9]). При повторном осмотре на 5-е сутки пациенты отмечали значительное улучшение носового дыхания (M=3 [3—4]). На 10-й день незначительная заложенность носа сохранялась в 20% случаев (медиана 0 [0—1]), но в нашем клиническом наблюдении из местных средств пациенты принимали только деконгестанты и препараты ирригационной терапии (физиологический раствор, морская вода). Добавление к лечению топических кортикостероидов значительно бы ускорило регресс симптома заложенности носа. Давая оценку безопасности антибактериального препарата, можно отметить хорошую переносимость спектрацефа (цефдиторен): не было зафиксировано ни одной жалобы на развитие нежелательных лекарственных реакций, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, на основании результатов наших наблюдений и анализа данных литературы можно сделать вывод о целесообразности применения препарата спектрацеф (цефдиторен) при эмпирической терапии острого бактериального воспаления в околоносовых пазухах ввиду эффективности и хорошего профиля безопасности этого антибиотика.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;50(23):1-298.

doi: 10.2500/ajra.2013.27.3925

2. Venekamp RP, Rovers MM, Verheij TJM, Bonten MJM, Sachs APE. Treatment of acute rhinosinusitis: discrepancy be-

tween guideline recommendations and clinical practice. *Family Practice.* 2012;29:706-712.

doi: 10.1093/fampra/cms022

3. Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):402-408.

doi: 10.1136/pgmj.2006.054767

4. Brook I/ Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):90-100.

doi: 10.1513/pats.201006-038RN

5. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достижим ли консенсус? *Лечащий врач.* 2012; 1:90-96.

6. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *The Laryngoscope*. 2009;119(7):1406-1411.

doi: 10.1002/lary.20498

7. Козлов Р.С. *Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее.* Смоленск: МакМАХ; 2010.

8. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-241.

doi: 10.1177/2042098614554919.

9. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МакМАХ; 2007.

10. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae. Clin *Microbiol Rev.* 2007;20:368-389.

doi: 10.1128/CMR.00040-06

11. Gotoh K, Qin L, Watanabe H, Watanabe K. Prevalence of Haemophilus influenzae with resistant genes isolated from young children with acute lower respiratory tract infections in NhaTrang, Vietnam. *J Infect Chemother.* 2008;14:349-353.

doi: 10.1007/s10156-008-0632-1

12. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein CEJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER. IDSA clinic.al practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):72-112.

doi: 10.1093/cid/cis370

13. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний у детей (ОРИ, бронхиты и пневмонии). *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* 2013;13:121-137.

14. Козлов Р.С. Современные ингибиторозащищенные пенициллины в практике педиатра. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* 2009;9:78-82.

15. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:15-20.

doi: 10.1097/01.meg.0000250581.77865.68

16. Padd S, Sanchez M, Akhtar A, Boyer J. *Drug induced cholestasis Hepatology.* 2011;53(4):1377-1387.

doi: 10.1002/hep.24229

17. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(7):1431-1446.

doi: 10.1093/jac/dkr159

18. Schalek P, Petrás P, Klement V, Hahn A. Short term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing Staphylococcus aureus strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(12):1909-1913.

doi: 10.1007/s00405-009-1049

19. 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. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2010;12(4):329-341.

20. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:935-952.

doi: 10.1164/rccm.200510-1666ST

21. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical. *Infection.* 2010;38(1):3-11.

doi: 10.1007/s15010-009-9179-z

22. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631-640.

doi: 10.1691/ph.2010.0644

23. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones compared with beta- lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;178:845-854.

doi: 10.1503/cmaj.071157

24. Iannini P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 47(6):893-894.

doi: 10.1093/jac/47.6.893-a

25. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Consilium medicum.* 2011;13:37-46.

26. Adikwu E, Deo O. Fluoroquinolones reported hepatotoxicity. *Pharmacology Pharmacy.* 2012;3(3):328-336.

doi: 10.4236/pp.2012.33044

27. Lewis T, Cook J. Guide for Athletes and Sports Clinicians and a Systematic Review of the Literature. *J Athl Train.* 2014;49(3):422-427.

doi: 10.4085/1062-6050-49.2.09

28. Yamada M, Watanabe T, Miyara T. Crystal structure of cefditoren complexed with Streptococcus pneumoniae penicillin-binding protein 2X: structural basis for its high antimicrobial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:45-50.

doi: 10.1128/AAC.00743-07

29. Trubiano JA, Cairns KA. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15(1):572.

doi: 10.1186/s12879-015-1303-3

30. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD.The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012;42(5):612-620.

doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035

31. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):13-18.

doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004

32. Kelkar P, Li J. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001;385:804-809.

doi: 10.1056/NEJMra993637

33. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunke DE. *The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics.* 2013;131(3):964-999.

doi: 10.1542/peds.2012-3488