



УДК:616.21:616.33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ФРОМИЛИД УНО У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛОРОРГАНОВ**Л. Э. Тимчук¹, В. И. Кочеровец², А. А. Корнеев¹, А. Н. Мироненко¹****EFFICACY AND SAFETY OF FROMILID UNO IN PATIENTS WITH PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES EAR, NOSE AND THROAT****L. I. Timchuk¹, V. I. Kocherovets², A. A. Corneencov¹, A. N. Mironenko¹**¹ ГУ СПб НИИ ЛОР Минздравсоцразвития России

(Директор – засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

² ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России

(Ректор – член корр. РАМН, проф. П. В. Глыбочко)

На основании открытого проспективного несравнительного неконтролируемого исследования по эффективности и безопасности препарата Фромилид УНО у 150 пациентов с острым тонзиллофарингитом, острым риносинуситом и острым средним отитом, подтверждена высокая клиническая эффективность (бактериальная эрадикация в 88–91%) и безопасность препарата Фромилид УНО (кларитромицин замедленного высвобождения)

Ключевые слова: кларитромицин, тонзиллофарингит, риносинусит, отит

Библиография: 7 источников

Based on an open uncontrolled prospective comparative study on the efficacy and safety Fromilid UNO from 150 patients with acute tonsillopharyngitis, acute rhinosinusitis and acute otitis media, confirmed the high clinical efficacy (bacterial eradication in 88–91%) and the safety of the drug Fromilid UNO (clarithromycin sustained-release)

Key words: clarithromycin, tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, otitis

Bibliography: 7 sources

Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов по праву считаются наиболее часто встречающимися патологиями из всего спектра инфекционных заболеваний, каждое из которых человек с детства переносит в течении жизни неоднократно. К ним можно отнести воспалительные болезни полости носа и околоносовых пазух (риносинуситы), среднего уха (средние отиты) глотки и небных миндалин (фарингиты и тонзиллиты объединяющиеся на Западе аббревиатурой – тонзиллофарингиты).

В основе патогенеза острого риносинусита (ОРС), острого среднего отита (ОСО) и острого тонзиллофарингита (ОТФ) лежит воспалительная реакция, развивающаяся обычно на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Вирусное инфицирование слизистой оболочки является первой фазой заболевания. Затем, у 2% больных, развивается вторичное гнойное воспаление, вызванное присоединением бактериальной инфекции, условия для которой возникают в поврежденной вирусом слизистой оболочке. В условиях нормально функционирующего мукоцилиарного транспорта бактерии не имеют возможности для достаточно длительного контакта с клетками эпителия полости носа [3, 5]. При поражении вирусом реснички слизистой оболочки не могут работать в полную силу, и скорость мукоцилиарного транспорта существенно снижается. В условиях застоя секрета и снижения парциального давления кислорода в околоносовых пазухах создаются оптимальные условия для развития бактериальной инфекции [6].



Аналогичный механизм лежит в основе патогенеза ОСО, причем ведущую роль в развитии заболевания играет нарушение проходимости слуховой трубы. Она ведет к созданию отрицательного давления в барабанной полости и трансудации жидкости. Образовавшийся экссудат изначально является стерильным, но после попадания в барабанную полость патогенных бактерий он принимает воспалительный характер.

Ведущим бактериальным возбудителем ОТФ считается β -гемолитический стрептококк группы А [4]. Стрептококковый тонзиллофарингит опасен развитием осложнений, которые можно разделить на *ранние* (гнойные) осложнения, развивающиеся на 4–6-й день от начала заболевания (отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит), и *поздние* (негнойные) осложнения, развивающиеся в стадии реконвалесценции – 8–10-й дни от начала заболевания (постстрептококковый гломерулонефрит, токсический шок) или через 2-3 недели после купирования симптомов (ревматическая лихорадка).

Согласно протоколам ведения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями показано назначение антибактериальной терапии.

Макролидные антибиотики относятся к ингибиторам белкового синтеза в микроорганизмах. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в лактоном кольце, различают 14-, 15- и 16-членные макролиды. Механизм их действия связан со взаимодействием с 23S РНК компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S субъединицы мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных клеток приводит к изменению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакций транслокации и транспептидации, вследствие чего нарушается нормальный процесс синтеза бактериального белка. Из современных макролидов, наибольшее распространение в практической медицине, в том числе и в оториноларингологии занимает 14 – членный макролид – кларитромицин.

Кларитромицин – является полусинтетическим макролидом широкого спектра действия повсеместно используемый при лечении инфекций ЛОР органов [5].

Кларитромицин быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта [7], что имеет большое значение при конструировании пероральных и пролонгированных лекарственных форм антибиотиков.

Клинический опыт лечения острых синуситов с использованием современных макролидов пролонгированного действия в нашей стране преимущественно накоплен на модели применения дорогостоящих препаратов «Кладид СР» [1] и «Вильпрафен Солютаб» [6].

Отечественные работы с использованием альтернативных пролонгированных препаратов кларитромицина в ЛОР практике, к сожалению, единичны [2].

Тем не менее, поиск и внедрение общедоступных пролонгированных пероральных препаратов кларитромицина в повседневную практику оториноларингологов является одним из первостепенных направлений антибиотикотерапии острых синуситов, острых средних отитов и острых тонзиллофарингитов.

Препарат Фромилид УНО, содержащий активный компонент кларитромицин, является наиболее сбалансированным макролидом, обладающим стабильно высокой биодоступностью, достигающий терапевтических концентраций в сыворотке, а также создающий высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. При пероральном приеме происходит частичное разрушение макролидов под действием соляной кислоты желудка. Из всех препаратов этой группы Фромилид УНО наименее чувствителен к соляной кислоте. При этом данный антибиотик не обладает кумулятивными свойствами, у него низкие МИК в отношении грамположительных бактерий, низкий потенциал развития резистентности.

С целью повышения комплаенса антибиотикотерапии с использованием кларитромицина активно изучается пероральная форма пролонгированного действия Фромилид УНО.

В период с мая по август 2010 года на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи проводилось открытое проспективное несравнительное неконтролируемое исследование по протоколу № **km 24/2008 – FORWARD/RU** у больных с острым тонзиллофарингитом, острым риносинуситом и острым средним отитом.



Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность Фромилида УНО в лечении больных с воспалительными заболеваниями ЛОР органов.

Задачи исследования:

- Оценить эффективность терапии Фромилидом УНО (КРКА, Словения) острого бактериального тонзиллофарингита, острого бактериального синусита и острого среднего отита. Определить влияния лечения на динамику симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.
- Оценить безопасность и переносимость терапии кларитромицином. Определить процент больных с нежелательными явлениями, связанными с приемом Фромилида УНО.
- Оценить приверженность пациентов к лечению препаратом Фромилид УНО.

Пациенты и методы исследования. Анализ эффективности и безопасности Фромилида УНО у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей проводился в трех группах больных с острым тонзиллофарингитом (группа 1), острым синуситом (группа 2) и острым отитом (группа 3). Применительно к целям исследования были сформированы группы по 50 человек, соответствующих критериям включения. Однако 4 человека досрочно завершили исследование в связи с появлением нежелательных явлений, не связанных с приёмом препарата. Согласно протоколу ведения больных все пациенты наблюдались в течении 10 дней, получали Фромилид УНО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, курс антибиотикотерапии составил 7 дней. Приём препарата Фромилид УНО осуществлялся в двух дозировках: 500 мг/сут – 49 пациентам (33,56% всех исследуемых пациентов) и 1000 мг/сут – 97 пациентам (66,44% всех исследуемых пациентов). Все 49 пациентов с острым тонзиллофарингитом получали однократно «Фромилид УНО» 500 мг/сут. Все 49 пациентов с острым синуситом и 48 пациентов с острым отитом получали однократно «Фромилид УНО» 1000 мг/сут.

Комплаентность для всех пациентов в течение исследования составила 100%.

Все пациенты, включённые в исследование, получали соответствующую симптоматическую терапию. В первичную документацию вносилась полная информация о сопутствующей патологии. Так у пациентов страдающих острым риносинуситом отмечались в 16,33% кардиоваскулярные, в 18,37% аллергические, в 12,24% респираторные и в 22,45% заболевания желудочно-кишечного тракта. Реже в данной группе отмечались заболевания почек, эндокринные и неврогенные нарушения, болезни опорно-двигательного аппарата (рис. 1).

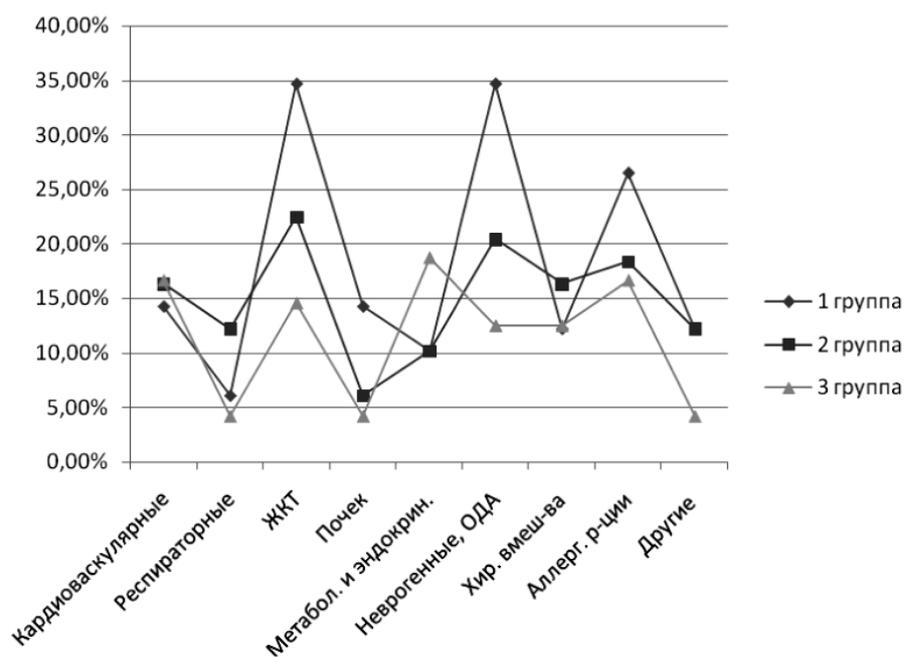


Рис. 1. Распространенность отдельных заболеваний в анамнезе среди пациентов трех групп.

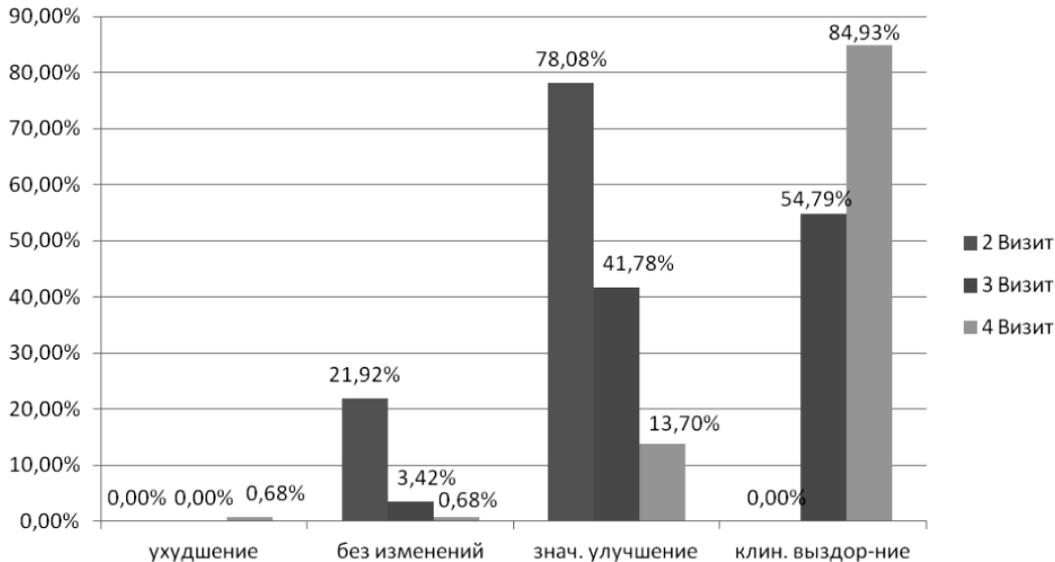


Рис. 2. Результаты динамики течения заболевания для всех ($n = 146$) пациентов.

Больные острым отитом из всей патологии, отмеченной в данной группе, в большей мере страдали сердечно-сосудистыми (16,67%), эндокринными (18,75%) и аллергическими (16,67%) заболеваниями.

Наиболее яркой, в процентном соотношении, была сопутствующая патология у больных тонзиллофарингитами. Доминирующими оказались заболевания ЖКТ (34,69%), патология опорно-двигательного аппарата, неврогенные состояния (34,69%), а также аллергические реакции (26,53%).

Оценка динамики течения заболевания контролировалась на 2, 3, 4 визитах. Состояние каждого пациента рассматривалось в категориях: «ухудшение», «без изменений», «значительное улучшение» и «клиническое выздоровление».

При изучении динамических изменений течения заболеваний у 146 пациентов трёх групп наблюдалась отчётливая положительная динамика течения заболевания на всех визитах. За исключением 1 случая 0,68% ухудшения клинической картины и 1 случая 0,68% с отсутствием изменений. К концу исследования у большинства пациентов наблюдалось либо клиническое выздоровление (в 84,93% случаев), либо значительное улучшение – в 13,70% случаев (рис. 2).

На первичном осмотре в группе больных острым тонзиллофарингитом при сборе жалоб выявлено: боль в горле ($3,16 \pm 0,16$), общее недомогание ($2,16 \pm 0,21$), затруднение при глотании ($1,86 \pm 0,35$), ощущение сухости в глотке ($1,47 \pm 0,27$), кашель ($0,24 \pm 0,18$), что, по сути, является главным комплексом субъективных критериев острой патологии глотки.

Уже после 2 визита у больных данной группы, на фоне лечения, значительное улучшение отмечалось у 85,71% пациентов, состояние без изменений отмечено у 14,29% больных. На 3 визите клиническое выздоровление зарегистрировано у 81,63% от всех пациентов, участвовавших в исследовании. Значительное улучшение отмечено у 16,33% пациентов, в то время как состояние «без изменений» было отмечено у 2,04% пациентов.

К концу исследования в группе больных с патологией лимфо-глочного кольца 95,92% больных были клинически здоровы (рис. 3).

У 50 пациентов, с положительными результатами на присутствие бета-гемолитического стрептококка группы А по иммунохимическому тесту, провели исследование мазков слизи из зева на бактериальную микрофлору. Взятие материала, доставка, выделение чистых культур, их идентификация и определение антибиотикочувствительности проводилось в соответствии с инструкциями по использованию коммерческих тест-систем, изделий медицинского назначения и лабораторно-диагностической техники компаний-производителей (ИХ-тест, транспортные системы, микробиологические анализаторы, наборы дисков и программное обеспечение).

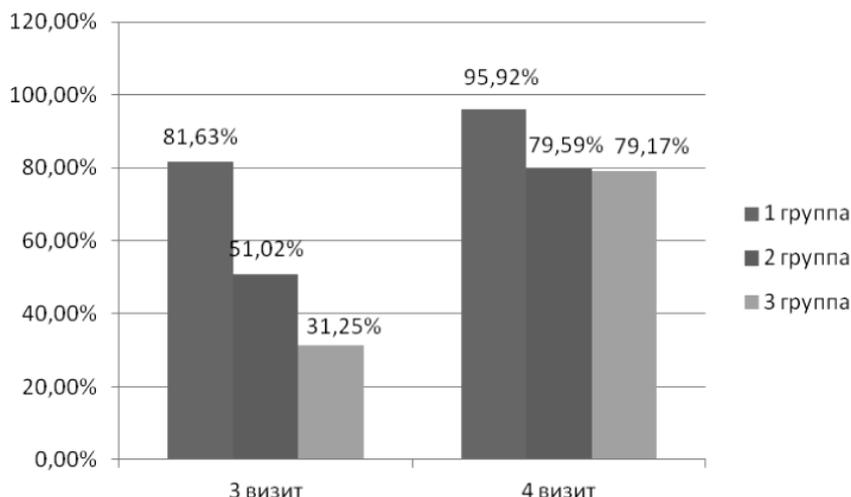


Рис. 3. Динамика долей пациентов с клиническим выздоровлением в трех группах пациентов.

До лечения у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом подтвержденный ИХ-тестом бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) был обнаружен культурально у 44 пациентов (88%). Все выделенные штаммы БГСА были чувствительны к кларитромицину.

Наиболее часто штаммы БГСА высеивались совместно с *S.aureus*. Частота таких находок составила 32 случая (около 73% от всех положительных находок на БГСА). Другие эпидемиологически значимые бактериальные виды были представлены единичными штаммами: *S.pneumoniae* – 1 штамм, *H.influenzae* – 2 штамма, стрептококки группы С – 2 штамма, *Kl.pneumoniae* – 3 штамма.

Абсолютное большинство изученных стрепто-стафилококков оказались чувствительны к кларитромицину, в том числе 87,5% штаммов *S.aureus*.

При повторном микробиологическом исследовании слизи из зева у 50 пациентов с тонзиллофарингитами (на 7-й день антибиотикотерапии) штаммы БГСА обнаружены только в 4-х случаях. При этом все культуры БГСА оказались чувствительными к кларитромицину. Следовательно, в 91% случаев имела место эрадикация БГСА.

Другие эпидемиологически значимые виды выявлены со следующей частотой: *S.aureus* у 13 пациентов, *Kl.pneumoniae* у 6 пациентов, *H.influenzae* у 2 пациентов и *Ps.aeruginosa* у 1 пациента.

Практически все штаммы *S.aureus* (11 из 13), то есть 85%, были чувствительны к кларитромицину. Устойчивыми оказались все культуры *Kl.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa* и 1 штамм *H.influenzae*.

В результате проведенных исследований было установлено, что:

1. У пациентов с микробиологически подтвержденным стрептококковым тонзиллофарингитом на фоне антибиотикотерапии препаратом Фромилид УНО имела место высокая степень бактериальной эрадикации БГСА (в 91 % случаев).

2. Все 100% штаммов БГСА, выделенные у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, были чувствительны к кларитромицину.

3. Сопутствующая бактериальная флора была представлена преимущественно *S.aureus*. при этом, 85–87,5% штаммов *S.aureus*, обнаруженных у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, были чувствительны к кларитромицину.

Особое место в обсуждении результатов динамики клинической картины в исследуемых группах отводится больным с острыми риносинуситами. Для пациентов этой группы, при первичном осмотре, была характерна заложенность носа ($2,84 \pm 0,22$), выделения из носа ($2,47 \pm 0,29$), общее недомогание ($1,96 \pm 0,23$), головная боль ($1,69 \pm 0,33$), давление в области переносицы, давление на глаза ($1,55 \pm 0,29$) и снижение обоняния ($1,27 \pm 0,24$).

В данной группе можно наиболее объективно отметить динамические изменения в околоносовых пазухах ориентируясь в первую очередь на рентгенологический и пункционный методы.

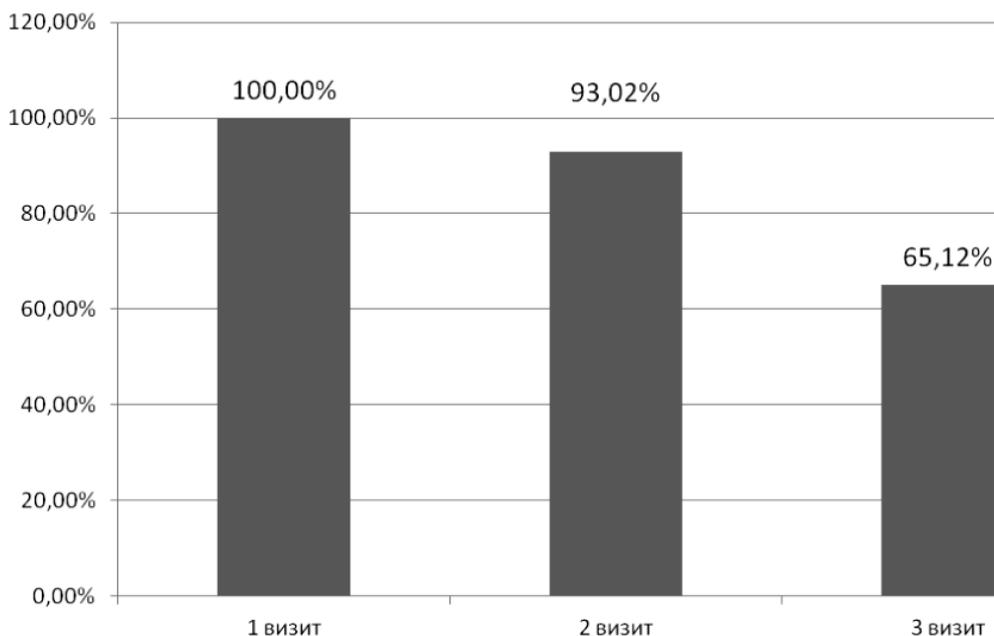


Рис. 4. Динамика доли пациентов с острым синуситом, имеющих отделяемое из носа.

Компьютерно-томографическое исследование у больных риносинуситами наглядно продемонстрировало положительную динамику течения воспалительного процесса в околоносовых пазухах. Полная санация назальных синусов к 10-му дню исследования отмечалась в 91,84% случаев. Данные компьютерной томографии дополнялись результатами пункции верхнечелюстных пазух. Учитывая объём, цвет, запах и консистенцию отделяемого можно было визуально оценить положительный эффект проводимой терапии. Так на первом визите в 53,06% случаев аспират из пазух имел гнойный характер, уменьшение которого отмечалось к 3-му визиту (4,65%) изменяя свою структуру приобретая более слизистую основу (рис. 4).

На 10-е сутки исследования 79,59% и 20,41% больных 2 группы зарегистрированы с клиническим выздоровлением и значительным улучшением, соответственно.

У 44 пациентов с острым синуситом было проведено микробиологическое исследование содержимого пазух до начала антибиотикотерапии. Бактериальная природа синуситов на этом этапе верифицировалась по микроскопической картине мазков содержимого пазух, окрашенных по Граму. Бактериальный рост был получен у 36 пациентов, то есть у 82% обследованных. Практически во всех пробах выявлялись ассоциации микроорганизмов, т.е. 94,4% от всех положительных микробиологических находок. Доминирующими видами были *S.aureus* (10 случаев), *S.pneumoniae* (7 случаев), *H.influenzae* (6 случаев), остальные бактериальные виды (около 20) были представлены единичными штаммами, в том числе десятью энтеробактериями (суммарно). Следует отметить наличие неспорообразующих анаэробов: анаэробных кокков (пептострептококков) и анаэробных грам-отрицательных неспорообразующих палочек (бактероидов и фузобактерий). В бактериальных ассоциациях из материала пазух наиболее часто присутствовал *S.aureus*.

Из 51 бактериального штамма, выделенного у пациентов с острым синуситом до лечения, 36 были чувствительны к кларитромицину. Остальные 15 культур составляли преимущественно устойчивые грам-отрицательные палочки кишечной группы.

В рамках видового спектра микроорганизмов, регламентированного Инструкцией по применению препарата Фромилид УНО уровень чувствительности к кларитромицину, изученной коллекции бактериальных культур составил 88%.

При повторном микробиологическом исследовании пациентов с острым синуситом значимый диагностический материал был получен в 43 случаях. Бактериальный рост микроорганизмов из числа видов, регламентированных Инструкцией по применению Фромилида УНО, установлено в 4 случаях: *S. aureus* в двух случаях, *H.influenzae* в 1 случае и *S.pneumoniae* в 1



случае. Указанные микробиологические данные оказались идентичны результатам посева содержимого пазух у 4 обследованных пациентов до лечения. Соответственно, в 88% случаев имела место бактериальная эрадикация.

Среди сопутствующих бактерий доминировали представители нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей – альфа-гемолитические стрептококки и нейссерии.

Анализ антибиотикограмм бактериальной микрофлоры, выделенной при повторном исследовании, свидетельствовал о присутствии 15 кларитромицин-устойчивых культур, в основном энтеробактерий (12 штаммов) и по одному штамму пневмококка, стрептококка и стафилококка. Чувствительные микроорганизмы были представлены в равной степени единичными штаммами золотистого стафилококка, гемофильной палочки, пневмококка и негемолитических стрептококков (всего 6 штаммов).

Установлено:

1. У пациентов с острыми синуситами частота микробиологического подтверждения составила 82%. Микрофлора содержимого пазух преимущественно высевается в бактериальных ассоциациях (около 95%). На фоне антибиотикотерапии препаратом Фромилид УНО в рамках регламентированного видового спектра действия этого препарата документирована бактериальная эрадикация в 88% случаев.

2. Установлено, что чувствительность к кларитромицину бактериальной флоры (за исключением энтеробактерий и псевдомонад), выделенной при остром синусите до начала лечения, составила 88%.

3. Анализ антибиотикограмм устойчивых к кларитромицину культур показал, что они были представлены видами, обладающими природной устойчивостью к кларитромицину: преимущественно энтеробактериями и псевдомонадами. Устойчивые к кларитромицину эпидемиологически значимые виды стафилококков, стрептококков и пневмококков обнаружены в единичных случаях.

Наиболее сложной в оценке клинической эффективности считалась группа больных, страдающих острыми отитами, учитывая уникальную систему анатомических структур височной кости, оценить динамику было сложнее, чем в двух первых группах. При поступлении в стационар пациенты жаловались на боль в ушах ($3,17 \pm 0,17$) и общее недомогание ($2,17 \pm 0,18$). Однако на фоне проводимой терапии по суммарной оценке баллов к 4-му визиту 79,17% больных были клинически здоровы, у 16,67% отмечалось значительное улучшение и лишь у 4,16% регистрировалась отрицательная динамика (рис. 3)

По данным компьютерной томографии височных костей оценить клиническую эффективность было затруднительно, т.к. рентгенологические признаки среднего отита к 10-м суткам сохраняются. Тем не менее, у 83,33% была отмечена положительная динамика, характеризующаяся уменьшением отека слизистой оболочки в барабанной полости и в клетках сосцевидного отростка.

Диагностически значимый материал для микробиологических исследований у больных с острым отитом был получен в количестве 6 проб. При дальнейших исследованиях бактериологический рост был получен в 5 пробах. Результаты исследования свидетельствовали о присутствии в диагностическом материале следующих видов микроорганизмов: *Ps.aeruginosa* в монокультуре – 2 случая и 1 случай в сочетании с *S.aureus*. У двух пациентов *S.aureus* был высеян в монокультуре. Все штаммы *Ps.aeruginosa* были устойчивы к кларитромицину, а штаммы *S.aureus* чувствительны.

Во время исследования оценивалась безопасность и переносимость препарата. Электрокардиографическое исследование не выявило статистически значимых изменений ритма на фоне приема препарата. Вследствие развития нежелательных явлений из исследования было исключено 4 пациента: двое – с нежелательными явлениями в виде диспепсических расстройств и двое с серьезными нежелательными явлениями, не связанными с приемом Фромилида УНО. У одной пациентки, страдающей артериальной гипертензией, серьезное нежелательное явление заключалось в дестабилизации артериального давления; у другого пациента, с позднее выявленным инфекционным мононуклеозом, серьезное нежелательное явление заключалось в ухудшении состояния на фоне антибактериального лечения.



На основании проведенного клинико-микробиологического обследования 100 пациентов с острым стрептококковым тонзиллофарингитом, острым синуситом и острым средним отитом была установлена высокая степень микробиологической эффективности препарата Фромилид УНО, которая обеспечила 88–91% эррадикации изученных бактериальных штаммов, относящихся к регламентированному видовому спектру кларитромицина.

Выводы

1. К концу исследования доля пациентов с клиническим выздоровлением в группе с острым тонзиллофарингитом составила 95,92%, в группе с острым синуситом – 79,59%, а в группе с острым отитом – 79,17%; со значительным улучшением закончили исследование 4,08% пациентов с острым тонзиллофарингитом, 20,41% пациентов с острым синуситом и 16,67% пациентов с острым отитом.

2. У пациентов во всех нозологических группах (с острым отитом, тонзиллофарингитом и синуситом) к концу курса терапии препаратом Фромилид УНО наблюдалась статистически значимая ($p < 0.05$) регрессия симптомов и клинических проявлений.

3. Во всех группах пациентов, которым проводилась компьютерная томография, по ее результатам была отмечена положительная динамика клинической картины к концу исследования: в группе пациентов с острым синуситом доля пациентов с положительной динамикой составила 91,84%, в группе пациентов с острым средним отитом – 83,33%.

4. На основании проведенного клинико-микробиологического обследования 100 пациентов с острым стрептококковым тонзиллофарингитом, острым синуситом и острым средним отитом была установлена высокая степень микробиологической эффективности препарата Фромилид УНО. Она обеспечила 88–91% эррадикации изученных микроорганизмов, относящихся к регламентированному видовому спектру антимикробной активности кларитромицина.

5. Во время исследования отмечалась очень хорошая переносимость препарата Фромилид УНО.

6. На основании проведенного открытого проспективного несравнительного неконтролируемого исследования по протоколу № км 24/2008 – FORWARD/RU «Эффективность и безопасность Фромилида УНО у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей», подтверждена высокая эффективность и безопасность препарата Фромилид УНО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков В. В. Лечение острого синусита // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология – 2010. – №1 – С. 41–45.
2. Возможности современных макролидов в терапии острых гнойных синуситов / А. В. Гуров [и др.] // Consilium medicum (болезни органов дыхания). – 2010. – №3. – С. 1–6 (репринт).
3. Захарова Г. П., Янов Ю. К., Шабалин В. В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: издательство «Диалог», 2010. – 358 с.
4. Мальцева Г. С. Клиническое значение определения ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина-О у больных хроническим тонзиллитом / Г. С. Мальцева [и др.] // Рос. оториноларингол. – 2010. – №4(47). – С. 45–51.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: руководство для практикующих врачей. Под общ. Ред. А.С. Лопатина (М.; Литера, 2011)
6. Эффективность и безопасность препарата вильпрофен солютаб у детей с острым гнойным синуситом / С. В. Рязанцев [и др.] // Рос. оторинолар. – 2009. – №5. – С. 98–107.
7. Modeling the autoinhibition of claritromycin metabolism during repeated oral administration / К. Abduljalil [et. al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009 – №7. – P. 2892–2901.

Тимчук Лола Эркиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи; 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 812-316-15-23; e-mail: lola-timchuk@mail.ru; **Кочеровец** Владимир Иванович – докт. мед. наук, проф. каф. фармацевтической технологии и фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2; 495-656-25-75; **Корнеев** Алексей Александрович – докт. мед. наук, вед. н. с. Санкт-Петербургского НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 812-575-94-48; e-mail: korneyenkov@gmail.com; **Мироненко** Александр Николаевич – докт. мед. наук, зам. директора по развитию медицинской помощи Санкт-Петербургского НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: 812-316-39-52; e-mail: mironenko@hotmail.ru