

Возможности применения топического (интраназального) раствора фрамицетина в лечении воспалительной патологии полости носа и носоглотки у детей 3–9 лет

М.Р. Богомильский¹, Е.Ю. Радциг^{1,2}, Н.Д. Пивнева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

✉radtsig_e@rsmu.ru

Аннотация

Актуальность. Топические антимикробные средства (ТАС) в течение многих лет используются для лечения инфекций различных органов и систем, действуя непосредственно в очаге воспаления и обеспечивая высокую локальную концентрацию при отсутствии побочных/нежелательных эффектов, часто ассоциирующихся с приемом системных антибактериальных средств. ТАС включены в клинические рекомендации профессиональных медицинских сообществ не только в комплексе с системными антибактериальными средствами, но и как альтернативный метод лечения (особенно в оториноларингологии).

Цель. Оценить клиническую эффективность применения раствора для интраназального применения на основе фрамицетина российского (Трамицент®) и зарубежного (Изофра®) производства в комплексной терапии пациентов с ринофарингитом и риносинуситом.

Материалы и методы. В исследование включены дети в возрасте от 3 до 9 лет, обратившиеся на амбулаторный прием к оториноларингологу по поводу заложенности и/или выделений из носа и не требовавшие госпитализации по поводу основного заболевания. Всем пациентам назначено лечение: растворы морской воды для орошения слизистой оболочки полости носа в сочетании с интраназальным ТАС фрамицетином. У детей 1-й группы использовали фрамицетин российского производства (Трамицент®), у детей 2-й группы – зарубежного производства (Изофра®). Спустя 7 дней после первичного осмотра оценивали состояние носового дыхания, риноскопическую картину, динамику симптомов заболевания и удовлетворенность проведенным лечением родителей/законных представителей.

Результаты. Под наблюдением находился 61 пациент в возрасте от 3 до 9 лет (31 мальчик и 30 девочек) с диагнозами «ринофарингит» (68%) и «риносинусит» (32%). Сравнение оцениваемых симптомов у пациентов в день 0 и день 7 показало, что оба препарата дали положительный лечебный эффект: статистически значимое различие отмечено в обеих группах по всем изучаемым симптомам в день 0 против дня 7 ($p < 0,05$). Пациенты и/или их родители/законные представители субъективно оценили эффективность лечения обоими препаратами как «удовлетворен» и «весьма (очень) удовлетворен», статистически значимой разницы не обнаружено ($p = 0,1987$).

Обсуждение. Использование российского препарата на основе фрамицетина в сравнении с его зарубежным аналогом показало сопоставимую клиническую эффективность по всем оцениваемым в рамках данного исследования показателям, за исключением симптома «отек полости носа». Субъективная оценка проведенного лечения родителями/законными представителями детей также не выявила статистически значимого различия в применении фрамицетина российского и зарубежного производства ($p = 0,1987$).

Заключение. Препарат российского производства на основе фрамицетина не уступает по клинической эффективности зарубежному аналогу, безопасен и может использоваться в схемах лечения инфекционно-воспалительной патологии полости носа и носоглотки у детей в возрасте от 3 до 9 лет.

Ключевые слова: заложенность носа, дети, ринофарингит, риносинусит, фрамицетин, Трамицент, Изофра.

Для цитирования: Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д. Возможности применения топического (интраназального) раствора фрамицетина в лечении воспалительной патологии полости носа и носоглотки у детей 3–9 лет. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 4: 38–43.

DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200468

Original Article

Possibilities of using topical (intranasal) solution of framycetin in the treatment of inflammatory pathology of the nasal cavity and nasopharynx in children 3–9 years old

Mikhail R. Bogomil'skii¹, Elena Iu. Radtsig^{1,2}, Natalia D. Pivneva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉radtsig_e@rsmu.ru

Abstract

Relevance. Topical antimicrobial agents (TAAs) have been used for many years to treat infections of various organs and systems, acting directly at the site of inflammation and providing a high local concentration in the absence of side/undesirable effects often associated with the use of systemic antibacterial agents. TAAs are included in the clinical guidelines of professional medical communities not only in combination with systemic antibacterial agents, but also as an alternative method of treatment (especially in otorhinolaryngology).

Aim. To evaluate the clinical efficacy of a solution for intranasal use based on framycetin of Russian (Tramicent®) and foreign (Isofra®) production in the complex therapy of patients with rhinopharyngitis and rhinosinusitis.

Materials and methods. The study included children aged 3 to 9 years who applied for an outpatient appointment with an otorhinolaryngologist for nasal congestion and/or discharge and did not require hospitalization for the underlying disease. All patients were prescribed treatment: sea water solutions for irrigation of the nasal mucosa in combination with intranasal TAA framycetin: Russian-made framycetin was used in children of group 1 (Tramicent®), in children of

group 2 – foreign production (Isofra®). 7 days after the initial examination, the state of nasal breathing, rhinoscopic picture, dynamics of disease symptoms and satisfaction with the treatment of parents/legal representatives were assessed.

Results. The study included 61 patients aged 3 to 9 years (31 boys and 30 girls) with diagnoses of rhinopharyngitis (68%) and rhinosinusitis (32%). Comparison of the evaluated symptoms in patients on day 0 and day 7 showed that both drugs had a positive therapeutic effect: a statistically significant difference was noted in both groups for all studied symptoms on day 0 versus day 7 ($p < 0.05$). Patients and/or their parents/legal representatives subjectively assessed the effectiveness of treatment with both drugs as “satisfied” and “very (very) satisfied”, no statistically significant difference was found ($p = 0.1987$).

Discussion. The use of a Russian drug based on framycetin, in comparison with its foreign analogue, showed comparable clinical efficacy for all indicators evaluated in this study, with the exception of the symptom “nasal cavity edema”. Subjective assessment of the treatment performed by parents/legal representatives of children also did not reveal a statistically significant difference in the use of framycetin produced in Russia and abroad ($p = 0.1987$).

Conclusion. A Russian-made drug based on framycetin is not inferior in clinical efficacy to a foreign analogue, it is safe and can be used in treatment regimens for infectious and inflammatory pathologies of the nasal cavity and nasopharynx in children aged 3 to 9 years.

Key words: nasal congestion, children, rhinopharyngitis, rhinosinusitis, framycetin, Tramiment, Isofra.

For citation: Bogomil'skii M.R., Radtsig E.I., Pivneva N.D. Possibilities of using topical (intranasal) solution of framycetin in the treatment of inflammatory pathology of the nasal cavity and nasopharynx in children 3–9 years old. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020; 4: 38–43. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200468

Введение

Патология верхних дыхательных путей – частая причина назначения системных антибактериальных средств (САБС), особенно в педиатрической практике. Говоря о САБС, отметим, что, помимо побочных/нежелательных эффектов (ПНЭ), связанных с их приемом, последние десятилетия все чаще обсуждается проблема антибиотикорезистентности. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения предложила глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (включая антибиотики). Одна из пяти его главных задач – оптимизация применения антимикробных препаратов (в том числе антибиотиков). Данная стратегия может быть реализована путем снижения использования САБС, в том числе уменьшения случаев нерационального их применения. Наиболее частая причина нерационального назначения САБС – инфекции респираторного тракта предположительно вирусной этиологии, на долю которых приходится ориентировочно 70% назначений САБС у детей [1]. Учитывая отсутствие методов скрининг-диагностики большинства респираторных инфекций, а также большую распространенность бактериальных инфекций ЛОР-органов, препаратами выбора могут быть топические антимикробные средства (ТАС), в течение многих лет используемые для лечения инфекций различных органов и систем [2, 3].

Целесообразность использования именно ТАС (в частности, интраназальных форм) аргументируется огромной ролью бактериальных патогенов в генезе основных заболеваний полости носа/носоглотки/околоносовых пазух. По данным многочисленных исследований [4–6], независимо от локуса взятия материала для микробиологического исследования (назальные смывы, отделяемое с поверхности глоточной миндалины и пр.) частота выделения бактериальных возбудителей высока: до 79% у пациентов с риносинуситом [4–6] и до 84% – с аденоидитом [4, 6]. Опираясь на подобные литературные данные (что важно еще и потому, что результаты микробиологического исследования будут готовы лишь на 5–7-е сутки, а лечение пациенту необходимо назначить при первом же визите), врач амбулаторного звена (педиатр, оториноларинголог) может назначить ТАС эмпирически.

Одно из их главных преимуществ – действие непосредственно в очаге воспаления и обеспечение высокой локальной концентрации с меньшей системной абсорбцией и отсутствием ПНЭ, часто ассоциирующихся с приемом САБС. Данные лекарственные средства (ЛС) включены в клинические рекомендации профессиональных медицинских сообществ и в комплексе с системным применением антибиотиков, и как альтернативный метод лечения, особенно в оториноларингологии (например, при легком и среднетяжелом неосложненном синусите) [2].

Говоря об использовании ТАС в педиатрической практике, следует обратить внимание на следующие аспекты:

- официально разрешенное их нанесение – на слизистые оболочки полости носа/околоносовых пазух (интраназальный путь введения);
- возрастные ограничения по применению конкретных препаратов.

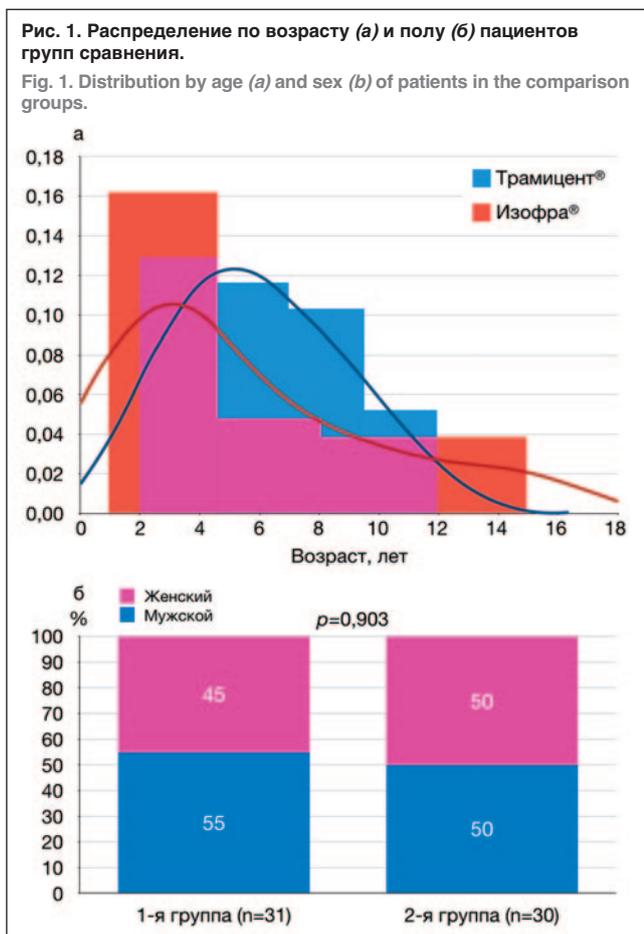
В контексте применения ТАС для лечения инфекций верхних дыхательных путей важна юридически разрешенная возможность интраназального введения ЛС. Периодически мы встречаемся с эпизодами интраназального использования средств, предназначенных для применения, например, в офтальмологической практике, что может нарушить нормальное функционирование мерцательного эпителия дыхательных путей. В работах, посвященных фактам применения ЛС в ситуациях, не предусмотренных инструкцией по медицинскому применению ЛС, подчеркивается, что наиболее часто подобное встречается в педиатрической практике, причем повсеместно: 20–29% – во Франции, 14–21% – в Нидерландах, 21% – в Швеции, 13% – в Германии, 10% – в Великобритании, 14–17% – в Италии. По данным этих же исследований, частота назначений антимикробных средств не упомянутым в инструкции способом введения или с нарушением возрастного аспекта применения составила 38% [7–12].

Напоминая о возрастном аспекте использования ТАС, имеющих в инструкции возможность интраназального применения, напомним, что не разрешен к применению в педиатрической практике гидроксиметил-хиноксалиндиоксид, с 1 года разрешен к применению бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат (хотя есть формы, разрешенные к применению с 3-летнего возраста, при этом не имеющие возможности интраназального применения в инструкции), с 3-летнего возраста – некоторые растворы протеината серебра (хотя есть и разрешенные лишь у пациентов старше 18 лет), а единственным топическим антимикробным препаратом, разрешенным к интраназальному применению с рождения, является фрамицетин. Данный препарат входит в действующие клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов (НМАО) Российской Федерации [2]. Согласно инструкции по применению, препарат может использоваться и для лечения пациентов с аденоидитом, так как воспаление глоточной миндалины не имеет «персонального» кода по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (один из возможных используемых – ринофарингит) и клинических рекомендаций НМАО для данной нозологии на текущий момент нет.

Как известно, ЛС могут быть представлены на фармацевтическом рынке в различных торговых формах, изготовленных разными производителями как в РФ, так и за рубежом.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения раствора для интраназального применения на основе фрамицетина российского (Трамент®) и зарубежного (Изофра®) производства в комплексной терапии пациентов с ринофарингитом и риносинуситом.

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст пациентов – с рождения до 17 лет 11 мес 29 дней	Возраст пациентов старше 18 лет
Пациенты, обратившиеся к врачу-оториноларингологу по поводу заложенности носа, возникшей в течение 3–7 предшествующих дней	Пациенты, не предъявлявшие жалоб на затруднение носового дыхания или имеющие длительное/персистирующее его нарушение, в том числе вызванное различными формами аллергического ринита
Отсутствие показаний для госпитализации в профильное ЛОР-отделение стационара	Наличие показаний для госпитализации в профильное ЛОР-отделение стационара
Согласие пациентов и/или их родителей/законных представителей с назначенным врачом медицинским вмешательством (в том числе препаратами для топической терапии)	Отказ пациентов и/или их родителей/законных представителей от назначенного врачом медицинского вмешательства (в том числе препаратами для топической терапии)
Отсутствие данных о непереносимости основных и вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов для топической терапии	Сведения о непереносимости основных или вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов для топической терапии



Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое рандомизированное пилотное открытое сравнительное исследование, выполненное на клинических базах кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» в период с декабря 2019 по июль 2020 г., вошли пациенты, соответствующие критериям включения (табл. 1), размер выборки предварительно не рассчитывался.

Всем пациентам с ринофарингитом и риносинуситом проводился стандартный осмотр оториноларинголога, после которого назначалось лечение: растворы морской воды для орошения слизистой оболочки полости носа и носоглотки в сочетании с интраназальным использованием фрамицетина. Пациенты случайным образом распределены на 2 группы наблюдения: детям 1-й группы назначали препарат российского производства (Трамицент®, ООО «Гротекс», Россия),

детям 2-й группы – зарубежный аналог (Изофра®, лаборатория «Бушара-Рекордати», Франция). Для производства обоих препаратов используется единая фармацевтическая субстанция французского производства. Отличаются препараты физическими механизмами распыления: по данным проведенного в Санкт-Петербурге исследования, российский препарат (Трамицент®) на основе фрамицетина образует равномерное облако микрочастиц, летящих с определенной высокой скоростью, что способствует большей точности дозирования и более равномерному распределению препарата по поверхности слизистой оболочки, в то время как зарубежный аналог (Изофра®) с той же фармацевтической субстанцией формирует поток микрочастиц в зависимости от физического усилия и длительности сжатия флакона пациентом [13].

Родители/законные представители пациентов подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство и соблюдение рекомендаций по применению, кратности и срокам использования топических препаратов, были детально ознакомлены с инструкциями назначаемых препаратов и принимали условия по соблюдению режима дня и обязательному повторному осмотру ребенка ЛОР-врачом через 7 дней после первичного осмотра.

В динамике наблюдения оценивались следующие параметры:

- 1) состояние носового дыхания (по 10-балльной визуальной аналоговой шкале);
- 2) данные риноскопической картины – наличие отека, гиперемии слизистой оболочки и выделений в полости носа (по 10-балльной визуальной аналоговой шкале);
- 3) удовлетворенность родителей/законных представителей пациента проведенным лечением, для чего мы использовали интегральную шкалу оценки результатов лечения (Integrative Medicine Outcome Scale – IMOS), согласно которой данный показатель оценивается следующими категориями: весьма (очень) удовлетворен, удовлетворен, нейтрально, не удовлетворен, весьма (очень) не удовлетворен. Пациенты выбирали категорию при оценке эффекта на финальном осмотре, в день 7;
- 4) переносимость препаратов, оцениваемая по наличию/отсутствию ПНЭ на фоне их применения.

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка «Питон» (Python 3.8). Для расчетов использованы встроенные функции из модуля Scipy. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Совокупности количествен-

Таблица 2. Оценка симптомов ринофарингита и риносинусита у пациентов групп сравнения до и после лечения

Table 2. Assessment of the symptoms of rhinopharyngitis and rhinosinusitis in patients of the comparison groups before and after treatment

	День 0			День 7		
	Трамицент®	Изофра®	p	Трамицент®	Изофра®	p
	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=30)		1-я группа (n=31)	2-я группа (n=30)	
Заложенность носа	7,0 [5,5; 8,5]	6,0 [5,3; 8,0]	0,3737	1,0 [0,0; 2,0]	1,5 [0,0; 3,0]	0,2906
Выделения из носа	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 7,8]	0,3903	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,3315
Храп	4,0 [2,0; 7,0]	4,0 [2,0; 6,5]	0,4073	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,3608
Кашель	3,0 [1,5; 7,5]	4,0 [3,0; 5,0]	0,3391	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,3427
Гиперемия слизистой оболочки полости носа	5,0 [3,5; 9,0]	5,0 [5,0; 8,0]	0,3766	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,1428
Наличие выделений	7,0 [5,5; 8,5]	7,0 [6,0; 8,0]	0,4883	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,1768
В среднем носовом ходе	0,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,1508	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,2883
В общем носовом ходе	5,0 [3,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,4221	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,1364
Отек слизистой оболочки полости носа	4,0 [2,0; 9,5]	4,0 [3,3; 7,0]	0,3632	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0164*

*p<0,05

Рис. 2. Динамика оцениваемых симптомов до и после лечения в группах сравнения.

Fig. 2. Dynamics of the evaluated symptoms before and after treatment in the comparison groups.

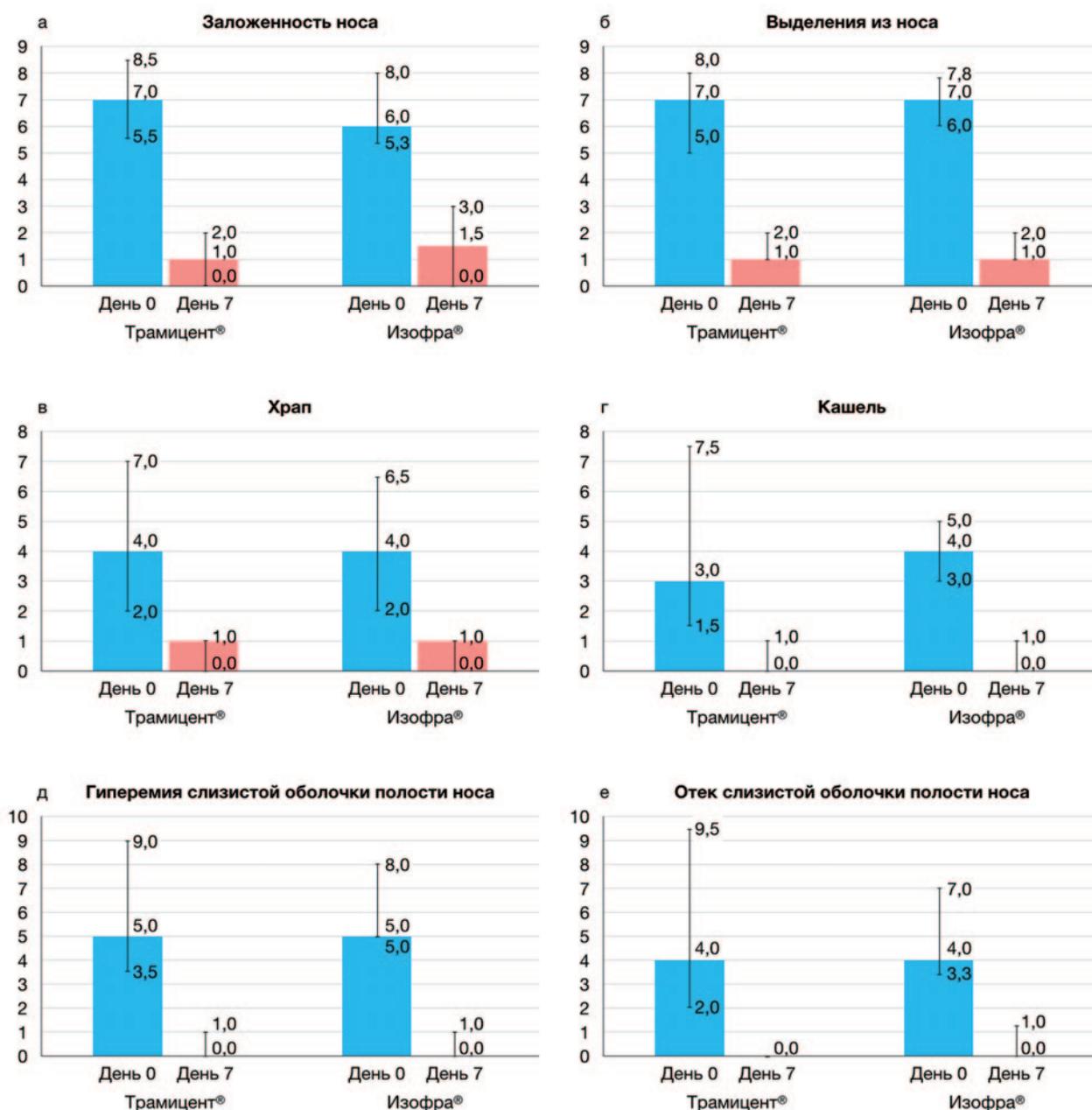
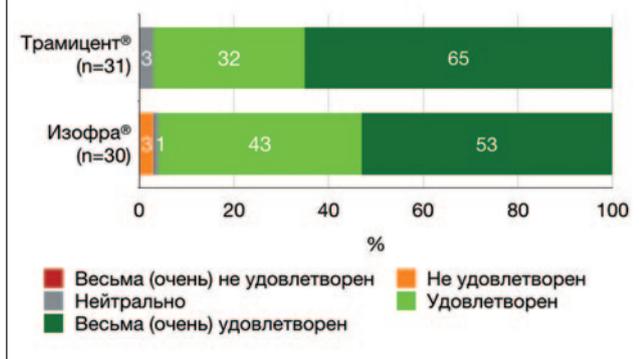


Рис. 3. Субъективная оценка проведенного лечения пациентами/их родителями/законными представителями в группах сравнения.

Fig. 3. Subjective assessment of the treatment performed by patients/their parents/legal representatives in the comparison groups.



ных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для сравнения несвязанных выборок в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Вилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчетный коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, полученное значение $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий.

Ограничением исследования следует признать небольшой размер выборки.

Результаты

Под наблюдением находился 61 пациент (31 мальчик и 30 девочек) в возрасте от 3 до 9 лет, соответствующий условиям включения. Медиана возраста в 1-й группе Трамицент® составляла 6 лет [4; 8], во 2-й группе Изофра® – 4 года [3; 9], статистически значимых возрастных ($p = 0,0776$) и гендерных ($p = 0,903$) различий в группах не выявлено (рис. 1).

На момент включения в исследование (день 0) состояние пациентов в обеих группах было сопоставимо: статистически значимого различия по каждому из оцениваемых симптомов не обнаружено ($p > 0,05$); табл. 2. Аналогичной была ситуация по окончании лечения (день 7), за исключением симптома «отек слизистой оболочки полости носа»: в сравнении с днем 0 его оценка статистически значимо выше у пациентов 2-й группы, принимавших препарат зарубежного производства Изофра® ($p = 0,0164$). Таким образом, у пациентов, принимавших российский препарат фрамицетина Трамицент®, симптом «отек слизистой оболочки полости носа» купировался статистически значимо эффективнее и в более короткие сроки.

Сравнение оцениваемых симптомов заболевания у пациентов до (день 0) и после лечения (день 7) показало хороший лечебный эффект: статистически значимое различие в сравнении с первым днем обращения к врачу отмечено в обеих группах по всем исследованным симптомам ($p < 0,05$); рис. 2.

Субъективная оценка проведенного лечения пациентами/их родителями/законными представителями показала, что лечение с использованием обоих препаратов оценено в подавляющем большинстве случаев как

«удовлетворен» и «весьма (очень) удовлетворен», статистически значимой разницы в оценке эффективности фрамицетина российского и зарубежного производства не обнаружено ($p = 0,1987$); рис. 3.

Ни у одного пациента из групп сравнения не отмечено ПНЭ на фоне лечения, что позволяет сделать вывод о хорошей переносимости обоих препаратов.

Заключение

Использование препарата российского производства на основе фрамицетина (Трамицент®) в сравнении с оригинальным препаратом зарубежного производства лаборатории «Бушара-Рекордати» показало сопоставимую клиническую эффективность по всем оцениваемым в рамках данного исследования показателям, за исключением симптома «отек полости носа», который быстрее и эффективнее купировался при использовании российского аналога. Субъективная оценка проведенного лечения пациентами/их родителями/законными представителями также не выявила статистически значимого различия в применении препаратов фрамицетина Трамицент® и Изофра® ($p = 0,1987$). Таким образом, российский препарат на основе фрамицетина (Трамицент®) не уступает по клинической эффективности зарубежному аналогу, безопасен и может использоваться в схемах лечения инфекционно-воспалительной патологии полости носа и носоглотки у детей в возрасте от 3 до 9 лет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Утверждение этики и согласие на участие. Родители/законные представители детей, участвовавшие в исследовании, дали свое информированное согласие на включение ребенка в программу исследования, обработку его персональных данных, полученных результатов обследования и лечения ребенка и публикацию материалов, включая фото (без публикации открытого лица ребенка и его личных данных).

Литература/References

- Salomon J, Somme A, Bernde C et al. Antibiotics for nasopharyngitis are associated with a lower risk of office-based physician visit for acute otitis media within 14 days for 3- to 6-year-old children. *J Eval Clin Pract* 2008; 14 (4): 595–9. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2007.00927.x
- Клинические рекомендации НМАО «Острый синусит». СПб: Полифорум-групп, 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> [Clinical guidelines NMAO "Acute sinusitis". Saint Petersburg: Poliforum-grupp, 2016. <http://www.nmaoru.org/files/KR313%20Ostryj%20sinusit.pdf> (in Russian).]
- Miyake MM, Bleier BS. Future topical medications in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9 (S1): S32–46. DOI: 10.1002/alr.22341
- Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Bogomilsky M.R., Chistyakova V.R. Diseases of the ear, nose and throat in childhood. National leadership. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
- Пальчун В.Т. Оториноларингология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Palchun V.T. Otorhinolaryngology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
- Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Селькова Е.П. Болезни уха, горла и носа при ОРЗ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Selkova E.P. Diseases of the ear, throat and nose with acute respiratory infections in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
- Pandolfini C, Campi R, Clavenna A et al. Italian paediatricians and off-label prescriptions: Loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr* 2007; 94 (6): 753–7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01976.x
- Pandolfini C, Bonati M. Off-label drug use in children in Europe: a major health issue. *Pharm Dev Regul* 2003; 1: 133–43.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children. Br Med J* 2000; 320: 79–82.

10. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 125–31.
11. Conroy S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 353–9.
12. Schirm E, Töbi H, de Vries TW et al. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1486–9.
13. Карпищенко С.А., Кривопапов А.А., Еремин С.А. и др. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *РМЖ*. 2020; 1 (8): 1–7.
[Karpishchenko S.A., Krivopalov A.A., Eremin S.A. et al. Topical antimicrobial therapy for infectious and inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *RMJ*. 2020; 1 (8): 1–7 (In Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Богомилский Михаил Рафаилович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mirabo1934@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3581-1044

Радциг Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница». E-mail: radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Пивнева Наталья Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. острой и хронической патологии уха, горла и носа ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pivnevand@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3673-9272

Mikhail R. Bogomil'skii – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mirabo1934@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3581-1044

Elena Iu. Radtsig – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Natalia D. Pivneva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pivnevand@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3673-9272

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020