

ЗНАЧЕНИЕ АЗИТРОМИЦИНА ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛОР-ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

к. м. н. И.А. Дронов

Кафедра детских болезней первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В современных условиях более чем в 80% случаев показаниями для назначения антибиотиков в педиатрической практике являются инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов. При этом в большинстве случаев антибактериальная терапия проводится в амбулаторных условиях. К антибиотикам, применяемым у детей в амбулаторных условиях, предъявляется ряд важных требований, обеспечивающих успешное лечение.

Высокая эффективность при данном заболевании. В большинстве случаев в амбулаторных условиях проводится эмпирическая антибактериальная терапия, без лабораторного выявления конкретного возбудителя. В связи с этим необходимо, чтобы применяемый антибиотик воздействовал на максимально широкий спектр потенциальных возбудителей. Высокий профиль безопасности. В амбулаторных условиях, в отличие от стационара, отсутствует перманентное наблюдение медицинского персонала за пациентом и, соответственно, ограничены возможности по раннему выявлению побочных действий при использовании лекарственных средств и проведению своевременной коррекции. В данных условиях риск развития нежелательных лекарственных явлений должен быть сведен к минимуму.

Высокая комплаентность. С современных позиций считается недопустимым применение инъекционных лекарственных средств у детей в амбулаторных условиях, кроме отдельных исключительных случаев (например, отказ родителей от госпитализации). Соответственно, для лечения на дому необходимы лекарственные средства, которые можно принимать перорально. Также важным условием является использование у детей, особенно раннего возраста, специальной жидкой формы препарата (суспензия, сироп, раствор для приема внутрь). В связи с этим возникает еще ряд важных обстоятельств, например, необходимость приспособления для правильной и удобной дозировки лекарственного средства, а также, если требуется, простота приготовления готовой формы препарата. Также крайне важен оптимальный режим применения лекарственного средства. К основным методам, повышающим комплаентность лечения, относятся уменьшение кратности приема препарата и длительности курса лечения.

Указанным требованиям в полной мере соответствует препарат из группы макролидов азитромицин (Сумамед®). Азитромицин (Сумамед®) – полусинтетический антибиотик, по химической структуре является единственным применяемым в клинической практике представителем особой подгруппы 15-членных макролидов, содержащих в своем составе атом азота, в связи с чем препарат часто выделяют в отдельную группу – азалиды. Наличие атома азота определяет многократно большую кислотоустойчивость азитромицина по сравнению с другими макролидами (в 300 раз выше, чем у эритромицина) [1].

Спектр активности

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных бактерий: стафилококков (метициллин-чувствительных), стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*. Азитромицин отличается от других макролидов существенно большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Он превосходит другие

препараты группы по эффективности против *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Bartonella spp.* и *Campylobacter jejuni*; в отличие от других макролидов в больших концентрациях способен подавлять рост многих бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и др.); также как другие макролиды проявляет активность в отношении *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori* и некоторых других. Как и другие макролиды, азитромицин высокоактивен в отношении внутриклеточных возбудителей: *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila* и др. Кроме того, азитромицин наряду с другими макролидами обладает определенной активностью в отношении риккетсий, спирохет, некоторых микобактерий, анаэробных бактерий и простейших (возбудителей токсоплазмоза, криптоспоридиоза и малярии) [1-3].

Азитромицин, как и другие макролиды, оказывает преимущественно бактериостатическое действие, которое обусловлено подавлением синтеза белка на рибосомах бактерий. Однако на основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* препарат оказывает бактерицидное действие [1-3]. В отношении этих же возбудителей азитромицин проявляет постантибиотический эффект (подавления роста бактерий, продолжающееся в течение некоторого времени после элиминации антибиотика) [1].

Фармакокинетика

Азитромицин имеет уникальную фармакокинетику, выгодно отличающую препарат от всех макролидов и многих антибиотиков из других групп. Биодоступность азитромицина после приема внутрь составляет 37-38% [1-3]. Благодаря высокой кислотоустойчивости препарат не разрушается в желудке. Пища не влияет на всасывание препарата в форме суспензии, но снижает биодоступность при использовании азитромицина в виде капсул [1]. Максимальная концентрация препарата в крови после приема внутрь наблюдается в среднем через 2-3 часа. Связывание препарата с белками плазмы находится в обратной зависимости от концентрации в крови и составляет от 7 до 51%. Азитромицин в очень большом количестве накапливается внутриклеточно, благодаря чему его концентрация во многих тканях организма в 10-200 раз превышает концентрацию в крови. Наиболее высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий альвеол, экссудате среднего уха. Именно там они намного превышают МПК для большинства бактериальных возбудителей, вызывающих инфекции данной локализации. Накапливаясь в большом количестве в фагоцитах, азитромицин с помощью этих клеток транспортируется в очаг воспаления, где происходит постепенное высвобождение препарата. Азитромицин имеет очень большой период полувыведения – от 2 до 4 суток (в среднем 68 часов), благодаря чему эффективная концентрация препарата в тканях сохраняется в течение 4-7 дней после завершения курса лечения. Большая часть азитромицина выводится с желчью, небольшая (4,5-6%) – с мочой [1-3].

По данным большинства исследований, частота нежелательных явлений на фоне приема азитромицина составляет около 9%. При этом в большинстве случаев отмечаются умеренные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), которые, как правило, не требуют отмены препарата. Редко или очень редко наблюдаются изменения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость и др.), изменения лабораторных показателей (уровень печеночных ферментов и др.), аллергические реакции (кожная сыпь, отек Квинке и др.), развитие вагинального кандидоза и интерстициального нефрита [1-4].

Применение в педиатрии

В России оригинальный препарат азитромицина – Сумамед® зарегистрирован в виде капсул в дозе 250 мг, таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 125 и 500 мг, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в дозе 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл (Сумамед® форте), а также в виде лиофилизата для приготовления раствора для инфузии в дозе 500 мг. Пероральные формы препарата не имеют возрастных ограничений, но рекомендуется для применения детьми старше 6 месяцев в виде суспензии для приема внутрь и таблеток в дозе 125 мг. Необходимо отметить, что препарат в форме порошка для приготовления суспензии поставляется в комплекте с дозировочной 2-сторонней ложкой (на 2,5 и 5 мл) и дозировочным шприцем (на 5 мл), что обеспечивает удобство приема препарата.

Показаниями к применению азитромицина у детей являются инфекции верхних дыхательных путей и уха (бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальный бронхит, пневмония, обострение хронического бронхита), а также инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к препарату бактериями. Фармакокинетические свойства препарата дают основания применять его при большинстве инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей один раз в сутки в виде коротких курсов (до 5 дней) в суммарной дозе от 30 до 60 мг/кг. Отдельного рассмотрения требуют вопросы рационального применения азитромицина при различных заболеваниях.

Стрептококковый тонзиллофарингит

Стрептококковый тонзиллит (ангина) и стрептококковый фарингит, согласно Международной классификацией болезней 10 пересмотра, являются отдельными заболеваниями, вызванными одним возбудителем – β-гемолитическим стрептококком группы А (*S. pyogenes*, БГСА). Однако, поскольку в большинстве случаев отмечается сочетанное поражение миндалин и глотки, оба заболевания имеют сходные проявления, вызывают одни и те же осложнения и требуют одинакового лечения, в настоящее время во многих зарубежных и ряде отечественных руководств используется термин стрептококковый тонзиллофарингит.

Стрептококковый тонзиллофарингит опасен развитием тяжелых осложнений, которые делятся на 2 группы:

- ранние инфекционные осложнения – паратонзиллярный абсцесс, лимфаденит, гнойные отит и синусит;
- поздние, неинфекционные осложнения – гломерулонефрит и острая ревматическая лихорадка.

При стрептококковом тонзиллофарингите обязательно проводится антибактериальная терапия, которая направлена не только на излечение пациента, но и на эрадикацию БГСА из организма, что позволяет избежать развития тяжелых поздних осложнений и рецидивов заболевания, а также предотвратить распространение инфекции. БГСА не способен формировать резистентность к пенициллинам, поэтому в качестве препаратов выбора рассматриваются феноксиметилпенициллин и амоксициллин, в особых случаях также может быть использована однократная инъекция бензатина бензилпенициллина. Однако клинический эффект при использовании пенициллинов достигается не всегда. Одной из ведущих является феноменом ко-патогенности – продукцией другими бактериями полости

рта (стафилококки, анаэробные бактерии). В этом случае рекомендуется применение альтернативных препаратов, устойчивых к β -лактамазам – ингибиторо-защищенных пенициллинов или цефалоспоринов 1-го поколения. Второй ведущей причиной неэффективности пенициллинов является низкая комплаентность 10-дневного курса лечения, который требуется для эрадикации БГСА. Макролиды, в том числе азитромицин, а также линкозамиды позиционируются при стрептококковом тонзиллофарингите как альтернативные средства, прежде всего при аллергии на β -лактамные антибиотики [5-6]. Причина ограниченного применения макролидов при стрептококковых инфекциях – наличие у БГСА механизмов резистентности к этим антибиотикам. Поэтому вопрос о применении макролидов при стрептококковом тонзиллофарингите должен решаться с учетом локальных данных о чувствительности возбудителя к антибиотикам. По результатам российского мультицентрового исследования ПеГАС-I, проведенного в 16 городах России, резистентность *S. pyogenes* (включая умеренно-резистентные штаммы) к макролидам в 2001-2003 гг. составляла от 0,3% к мидекамицину до 8% к эритромицину и азитромицину [7]. Однако, по предварительным данным последнего аналогичного исследования ПеГАС-III, резистентность БГСА к эритромицину в 2006-2009 гг. составляла 3% [8]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что резистентность *S. pyogenes* к макролидам в России не только не увеличивается, но и уменьшается. Безусловно, это является предиктором высокой эффективности макролидов при стрептококковом тонзиллофарингите.

Для всех альтернативных препаратов рекомендуемый курс терапии при стрептококковом тонзиллофарингите также составляет 10 дней. Единственным исключением является азитромицин, который может применяться более коротким курсом. Это обусловлено особенностями фармакокинетики препарата, в частности тем, что после перорального приема в небных миндалинах длительно отмечается очень высокая концентрация азитромицина, многократно превышающая МПК для БГСА. В научной литературе представлены данные многочисленных исследований эффективности азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите у детей. По данным кокрановского систематического обзора, короткие курсы азитромицина (3-6 дней) при стрептококковом тонзиллофарингите у детей обладают высокой эффективностью, не уступающей препарату выбора – феноксиметилпенициллину [9]. Однако до настоящего времени окончательно не решен вопрос об оптимальной длительности и курсовой дозе азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите. В частности, в исследовании швейцарской группы по изучению фарингита установлено, что 3-дневный курс азитромицина обеспечивает эрадикацию возбудителя в 2 раза реже по сравнению с 10-дневным курсом феноксиметилпенициллина (38 и 81%, соответственно), при одинаково высокой клинической эффективности [10]. Российские эксперты рекомендуют для лечения стрептококкового тонзиллофарингита у детей использовать азитромицин в течение 5 дней в суточной дозе 12 мг/кг [11]. Аналогичной рекомендации придерживается Американская кардиологическая ассоциация [12].

Острый средний отит

Среди бактерий наиболее частыми возбудителями острого среднего отита являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Несмотря на то, что до 70% случаев заболевания может проходить без применения антибактериальной терапии, чаще всего антибиотики должны быть назначены. Это связано с серьезными осложнениями, которые нередко наблюдаются при остром среднем отите – перфорация барабанной перепонки, формирование хронического гнойного отита, гнойный менингит, абсцесс головного мозга и другие.

Препаратом выбора для лечения острого среднего отита является амоксициллин, который в подавляющем большинстве случаев высокоэффективен против гемофильной палочки и пневмококка. В случае неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течении 3 дней рекомендуется его замена на ингибиторо-защищенный пенициллин или цефалоспорины 2-3-го поколения, которые устойчивы к воздействию β -лактамаз *H. influenzae*. В качестве альтернативной терапии, прежде всего при аллергии на β -лактамы антибиотики, рекомендуется использовать прежде всего азитромицин, который является единственным макролидом с высокой активностью против гемофильной палочки: МПК кларитромицина в 4-8 раз выше, а другие макролиды не обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae* [1-3, 5]. По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006-2009 гг. в нескольких десятках городов страны, азитромицин сохраняет высокую активность в отношении 92,7% штаммов *S. pneumoniae* [13].

Острый средний отит

Среди бактерий наиболее частыми возбудителями острого среднего отита являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Несмотря на то, что до 70% случаев заболевания может проходить без применения антибактериальной терапии, чаще всего антибиотики должны быть назначены. Это связано с серьезными осложнениями, которые нередко наблюдаются при остром среднем отите – перфорация барабанной перепонки, формирование хронического гнойного отита, гнойный менингит, абсцесс головного мозга и другие.

Препаратом выбора для лечения острого среднего отита является амоксициллин, который в подавляющем большинстве случаев высокоэффективен против гемофильной палочки и пневмококка. В случае неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течении 3 дней рекомендуется его замена на ингибиторо-защищенный пенициллин или цефалоспорины 2-3-го поколения, которые устойчивы к воздействию β -лактамаз *H. influenzae*. В качестве альтернативной терапии, прежде всего при аллергии на β -лактамы антибиотики, рекомендуется использовать прежде всего азитромицин, который является единственным макролидом с высокой активностью против гемофильной палочки: МПК кларитромицина в 4-8 раз выше, а другие макролиды не обладают клинически значимой активностью против *H. influenzae* [1-3, 5]. По данным российского исследования антимикробной резистентности ПеГАС-III, проведенного в 2006-2009 гг. в нескольких десятках городов страны, азитромицин сохраняет высокую активность в отношении 92,7% штаммов *S. pneumoniae* [13].

Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии острого среднего отита составляет 7-10 дней для всех препаратов, кроме азитромицина, который можно использовать только 3 дня. По данным кокреновского систематического обзора, короткие курсы азитромицина не уступают по эффективности стандартным курсам других антибиотиков (более 7 дней), но при этом на фоне приема азитромицина существенно реже отмечаются нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [14].

В научной литературе представлено большое количество доказательных клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность азитромицина с другими антибиотиками (прежде всего с ко-амоксиклавом) при остром среднем отите у детей. В ряде работ было показано, что клиническая эффективность 3-дневного курса азитромицина (в дозе 10 мг/кг в сутки) сопоставима со стандартным курсом ко-амоксиклава (7-10 дней в дозе 40-45 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин) [15-17]. Также сопоставимая эффективность терапии была получена у детей с рецидивирующим и

персистирующим острым средним отитом при использовании высоких доз азитромицина (20 мг/кг в сутки) в течение 3 дней и ко-амоксиклава в течение 10 дней (в дозе 90 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин). При этом комплаентность лечения была выше у пациентов, получавших азитромицин [18]. В то же время, по данным другого исследования, 5-дневный курс азитромицина в стандартной курсовой дозе (10 мг/кг в первые сутки, затем 5 мг/кг в сутки) уступает по клинической и микробиологической эффективности применению ко-амоксиклава в высоких дозах (90 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин) в течение 10 дней [19].

Гнойный риносинусит

При нетяжелом риносинусите лечение может проводиться в амбулаторных условиях. Основными возбудителями риносинусита, так же как и острого среднего отита, являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. У детей до 5 лет частым возбудителем также является *M. catarrhalis*. Рекомендуется использовать те же антибиотики, что и при остром среднем отите [5-6]. Азитромицин при риносинусите, также как при остром среднем отите, назначается на 3 дня. В ряде исследований было показано, что клиническая эффективность 3-дневного курса азитромицина (в дозе 10 мг/кг в сутки) при остром и подостром синусите у детей сопоставима со стандартным курсом ко-амоксиклава (10 дней в дозе 45 мг/кг в сутки в расчете на амоксициллин) [20-21].

Внебольничная пневмония

Возбудители пневмонии существенно различаются у детей разного возраста. Лечение пневмонии у детей старше 6 месяцев во многих случаях может проводиться амбулаторно. У детей старше 6 месяцев ведущим возбудителем внебольничной пневмонии является *S. pneumoniae*. В редких случаях пневмонию у детей (как правило, до 6 лет) может вызывать *H. influenzae*. В то же время частыми возбудителями пневмонии являются атипичные бактерии – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, доля которых существенно увеличивается с возрастом, и у подростков они играют основную этиологическую роль при внебольничной пневмонии [5]. В амбулаторных условиях для лечения пневмонии, вызванной типичными возбудителями, препаратами выбора являются амоксициллин и ингибиторо-защищенные пенициллины. В качестве альтернативных средств рассматриваются цефуроксима аксетил, а также макролиды, эффективные в отношении гемофильной палочки – азитромицин и кларитромицин. При пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, у детей используются макролиды, которые обладают высокой стабильной активностью в отношении *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Другие антибактериальные средства при пневмонии данной этиологии не применяются либо из-за отсутствия активности против данных возбудителей (все β-лактамы антибиотики, аминогликозиды, линкозамиды), либо из-за возрастных ограничений (фторхинолоны, тетрациклины).

При нетяжелой пневмонии, вызванной типичными бактериями, продолжительность антибактериальной терапии, как правило, составляет 5-10 дней. При пневмонии, вызванной атипичными бактериями, лечение должно быть более длительным – до 14 дней. В то же время, независимо от этиологии, курс лечения азитромицином составляет 3 дня.

Учитывая, что в клинической практике далеко не всегда можно дифференцировать пневмонию, вызванную типичными и атипичными возбудителями, для стартовой эмпирической терапии нетяжелой внебольничной пневмонии у детей наиболее

рационально использовать антибиотики из группы макролидов, прежде всего азитромицин, который обладает высокой активностью как в отношении типичных (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), так и в отношении атипичных возбудителей. Кроме того, целесообразность использования азитромицина при пневмонии основывается на фармакокинетических свойствах препарата, поскольку в легочной ткани создаются его высокие концентрации.

Проведенные доказательные исследования показали, что по клинической эффективности при внебольничной пневмонии у детей азитромицин не уступает другим антибиотикам. В двух рандомизированных клинических исследованиях было показано, что эмпирическая терапия азитромицином в течение 5 дней у детей в возрасте с 6 месяцев до 16 лет обладает таким же высоким клиническим эффектом, как терапия ко-амоксиклавом (у детей до 5 лет) или эритромицином (у детей старше 5 лет) в течение 10 дней. При этом нежелательные явления при использовании азитромицина наблюдались существенно реже [22-23]. Еще в одном исследовании азитромицин (длительность курса – 3 дня) показал несколько большую эффективность по сравнению с целенаправленной антибактериальной терапией: при пневмонии, вызванной типичными бактериями, назначали амоксициллин на 7 дней, а при пневмонии, вызванной атипичными бактериями, применяли эритромицин в течение 14 дней [24].

Таким образом, анализ научной литературы показывает, что препарат азитромицин (Сумамед®) обладает оптимальными качествами для антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях.

Список литературы:

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 303 с.
2. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2006. 384 с.
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т. 8. № 1. С. 18-32.
4. Treadway G., Pontani D. Pediatric safety of azithromycin: worldwide experience // J. Antimicrob. Chemother. 1996. Vol. 7. Suppl. С. Р. 143-149.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
6. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Антибиотикотерапия при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. Consilium medicum. 2005. № 2. С. 4-8.
7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. № 2. С. 154-166.
8. Стецюк О.У. НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии. antibiotic.ru.
9. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 21. № 1. CD004872.
10. Schaad U.B., Kellerhals P., Altwegg M. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis // Pediatr. Infect. Dis. J. 2002. Vol. 21. P. 304-308
11. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. Т. 1. С. 78-82. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis:

- a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics // *Circulation*. 2009. Vol. 119. № 11. P. 1541-1551.
12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 106 с.
13. Kozyrskyj A., Klassen T.P., Moffatt M., Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 8. № 9. CD001095.
14. Arguedas A., Loaiza C., Herrera M., Mohs E. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 1996. Vol. 6. № 4. P. 233-238.
15. Dunne M.W., Latiolais T., Lewis B. et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 52. № 3. P. 469-472.
16. Guven M., Bulut Y., Sezer T. et al. Bacterial etiology of acute otitis media and clinical efficacy of amoxicillin-clavulanate versus azithromycin // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 70. № 5. P. 915-923.
17. Arrieta A., Arguedas A., Fernandez P. et al. High-dose azithromycin versus high-dose amoxicillin-clavulanate for treatment of children with recurrent or persistent acute otitis media // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. № 10. P. 3179-3186.
18. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E. et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24. № 6. P. 525-532.
19. Alagic-Smailbegovic J., Saracevic E., Sutalo K. Azithromycin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute sinusitis in children // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 76-78.
20. Ng D.K., Chow P.Y., Leung L. et al. A randomized controlled trial of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in the management of subacute childhood rhinosinusitis // *J. Paediatr. Child Health.* 2000. Vol. 36. № 4. P. 378-381.
21. Harris J.A., Kolokathis A., Campbell M. et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. Vol. 17. № 10. P. 865-871.
22. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999. Vol. 18. № 2. P. 98-104.
23. Kogan R., Martinez M.A., Rubilar L. et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children // *Pediatr. Pulmonol.* 2003. Vol. 35. № 2. P. 91-98.

1 февраля 2011 г.