

Л.В. Козлова

Детская клиническая больница, Смоленск

Эффективность азитромицина в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей у детей

Контактная информация:

Козлова Людмила Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, заведующая отделением № 1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница»

Адрес: 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, д. 16, тел.: (4812) 55-44-38, e-mail: milkozlova@yandex.ru

Статья поступила: 12.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Макролиды остаются одними из наиболее часто назначаемых антибиотиков в амбулаторной практике и занимают второе место среди антибиотиков по объему потребления, уступая только пенициллинам. Активность в отношении большинства респираторных патогенов, включая атипичных возбудителей, хорошая переносимость, наличие особых, неантимикробных свойств, характерных исключительно для препаратов этого класса, позволяют назначать их для терапии внебольничных бактериальных респираторных инфекций. В статье дается сравнительная характеристика представителей данной группы антибиотиков. Обсуждается роль азитромицина в лечении внебольничных инфекций органов дыхания у детей.

Ключевые слова: макролиды, азитромицин, дети, внебольничные инфекции, органы дыхания.

Создание и внедрение в клиническую практику антибактериальных лекарственных средств — одно из наиболее значимых достижений медицины, способствующее снижению летальности и увеличению продолжительности жизни человека. К сожалению, в реальной жизни мы нередко сталкиваемся с фактом применения антибиотиков без достаточных оснований уже с первых часов и дней заболевания. В ряде случаев сами врачи назначают антибиотики больным детям без особых показаний — для «профилактики» осложнений, игнорируя факт, что необоснованное назначение антибактериальных средств способствует формированию резистентности и росту нежелательных лекарственных реакций. Наиболее часто дети болеют острыми респираторными инфекциями, проявляющимися ларингитами, трахеитами, бронхитами, риносинуситами, отитами. Хорошо известно, что в подавляющем большинстве случаев ларингиты, трахеиты, бронхиты, бронхолиты у детей вызваны вирусами, на которые антибиотики не оказывают какого-либо патогенного влияния и не способствуют улучшению

течения патологического процесса при указанных выше болезнях. По данным анализа, проведенного General Practice Research Database (Великобритания), отсутствие показаний к назначению антибиотиков при болезнях органов дыхания у детей выявлено в 70–80% случаев в Испании и Италии, 60–65% — в США. В России, по данным В.К. Таточенко (2009), антибиотики необоснованно назначались 50% детей.

Макролиды остаются одними из наиболее часто назначаемых антибиотиков в амбулаторной практике, занимают второе место среди антибиотиков по объему потребления, уступая только пенициллинам [1, 2]. Активность в отношении большинства респираторных патогенов, включая атипичных возбудителей, хорошая переносимость, наличие особых, неантимикробных свойств, характерных исключительно для препаратов этого класса [3, 4], позволяют назначать их для терапии внебольничных бактериальных респираторных инфекций.

К макролидам относят антибиотики, в химическую структуру которых входит макроциклическое лактонное

L.V. Kozlova

Children's Clinical Hospital, Smolensk

Azithromycin efficacy in treatment of pediatric out-of-hospital infections

Macrolides remain one of the most popular types of antibiotics prescribed in the outpatient's clinic and also are second most popular after penicillins in the amount of consumption. Activity against the majority of respiratory pathogens, including atypical ones, high tolerability, presence of special nonantimicrobial features that are unique for medications of this class — all this make them a favourable choice for bacterial out-of-hospital infections treatment. This article contains comparative analysis of drugs of this class. The role of azithromycin in pediatric respiratory out-of-hospital infections treatment is discussed.

Key words: macrolides, azithromycin, children, out-of-hospital infections, respiratory organs.

кольцо, связанное с одним или несколькими углеводородными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце различают 3 основных подкласса макролидов — 14-, 15- и 16-членные макролидные антибиотики, среди них — природные и полусинтетические препараты (табл. 1). Пятнадцатичленные препараты правильнее называть не макролидами, а азалидами, т. к. в состав лактонного кольца у них включен атом азота.

Азитромицин является полусинтетическим макролидным антибиотиком, первым и единственным представителем азалидов. Включение атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода превращает кольцо в 15-атомное, но уже не лактонное, что обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата — в 300 раз по сравнению с эритромицином [5]. Азитромицин по сравнению с эритромицином имеет улучшенные фармакокинетические свойства и более широкий спектр антимикробной активности [6]. В частности, азитромицин способен в большей степени, чем эритромицин, проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность против *H. influenzae*, а также действовать на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* (например, шигелл). Механизм действия макролидов заключается в подавлении синтеза белка в рибосомах микробов.

При поступлении в кровь макролиды в основном связываются с белками крови (в меньшей степени с клетками крови) и поступают в различные органы, ткани и среды организма. Следует помнить, чем ниже степень связывания лекарственного средства (ЛС) с белками крови и чем выше его липофильность, тем легче препарат поступает в органы, ткани и среды организма и, следовательно, тем большую эффективность проявляет. Липофильные свойства препаратов во многом определяют их способность проникать через различные барьеры, распределяться и накапливаться в тканях и жидкости организма. В среднем концентрации в тканях макролидов примерно в 10 раз выше таковой в плазме крови. Наиболее интенсивное накопление макролидов происходит в коже, миндалинах, лимфоузлах, придаточных пазухах носа, среднем ухе (кроме эритромицина), легких, бронхиальном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, почках, органах малого таза. Особенно высокие концентрации антибиотиков создаются в бронхах и бронхиальном секрете, что объясняет эффективность их применения при различных бронхолегочных болезнях.

Основной точкой приложения азитромицина, как и других макролидных антибиотиков, является 50S-субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой, макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект. Это свойство в большей степени выражено у азитромицина за счет создания более высоких внутриклеточных концентраций — его содержание в клетках более чем в 200 раз превышает содержание в плазме крови [7].

Макролиды обладают противовоспалительным действием — ингибируют «окислительный взрыв» через угнетение провоспалительных и стимулирование противовоспалительных цитокинов; снижают образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных (ИЛ 1, 6, 8, ФНО α), усиливая выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ 2, 4, 13). Установлено стимулирующее влияние макролидов на фагоцитоз за счет их накопления в нейтрофилах и макрофагах. Они не только повышают эффективность и завершенность фагоцитоза, но и, как отмечено выше, подавляют продукцию ИЛ 8 эпителиальными клетками слизистой оболочки. Азитромицин уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина 8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, при его применении усиливаются фагоцитарная активность и миграция макрофагов в очаг воспаления. В воспаленных тканях азитромицин обнаруживается уже через несколько часов после приема и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней. Это позволило использовать его коротким 3-дневным курсом, а в последнее время — и в качестве препарата с однократным дозированием [8–10].

Следует подчеркнуть, что наряду с противовоспалительным действием макролидам, в частности азитромицину, свойственна и другая неантимикробная активность — иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие.

Макролиды — одна из самых безопасных групп антибиотиков. Нежелательные лекарственные реакции (табл. 2) при их назначении встречаются редко (5,6–13,7% случаев) и, как правило, выражены незначительно или умеренно. Необходимо отметить, что макролиды не обладают перекрестными аллергическими реакциями с β -лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет использовать их у пациентов с гиперчувствительностью к этим ЛС. Случаи же аллергии на сами макролиды крайне редки. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений в исследованиях у детей составила около 1% [11–13].

В последних научных работах С. Y. Chang, T. D. Schiano (2007), J. M. Leitner, W. Graninger, F. Thalhammer (2010) на основании анализа 1090 случаев лекарственных поражений печени показано, что азитромицин является наименее гепатотоксичным препаратом из всех применяемых в настоящее время антимикробных средств.

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*), возбудителей коклюша (*B. pertussis*) и дифтерии (*C. diphtheriae*). Помимо этого, они действуют на моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии,

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков

Группы препаратов	Подклассы макролидов		
	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин Олеандомицин	–	Мидекамицин Спирамицин Джозамицин
Полусинтетические	Рокситромицин Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат

Сумамед®

азитромицин

спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы. В то же время необходимо отметить, что *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, а также вирусы, нокардии и бруцеллы обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин, относящийся к 15-членным макролидам (азалидам), обладает высокой активностью в отношении грамположительных кокков, таких как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метициллин-чувствительных штаммов *S. aureus*. Из грамотрицательной флоры к азитромицину чувствительны *N. gonorrhoeae*, *H. ducreyi*, *M. catarrhalis*. Из всех макролидов азитромицин является самым активным в отношении *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу, а также активен в отношении кампилобактерий, *B. pertussis*, *Bartonella spp.* В отличие от других макролидов азитромицин действует на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*: шигеллы, сальмонеллы. Обладает высокой активностью в отношении внутриклеточных патогенов: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *L. pneumophila* [6, 17].

В отношении лекарственных взаимодействий азитромицин безопаснее большинства других макролидов, поскольку он в минимальной степени влияет на активность печеночной ферментной системы цитохрома P-450 [18]. Благодаря высокой липофильности азитромицин хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани и накапливаясь в них в высоких концентрациях [19]. Концентрации азитромицина в тканях в десятки-сотни раз превышают сывороточные уровни и сохраняются в течение длительного времени. Наиболее высокие бактерицидные концентрации азитромицина наблюдаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, альвеолярной жидкости, экссудате среднего уха [12]. В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, в основном, в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. По степени накопления в этих клетках азитромицин имеет преимущества перед всеми другими макролидами [20].

Макролидам свойственна природная резистентность, благодаря которой они обладают определенным спектром действия и не оказывают влияния на некоторые патогенные микроорганизмы, а в процессе клинического использования развивается и приобретенная резистентность. В наше время проблему резистентности с полным основанием называют «угрозой национальной безопасности», «апокалипсисом XX века». Последствиями возросшей резистентности микроорганизмов являются увеличение сроков госпитализации, большие затраты на лечение, растущий уровень заболеваемости и смертности. Следует подчеркнуть, что в РФ проблема резистентности пневмококков к макролидам не является актуальной: за период 1999–2009 гг. количество штаммов, резистентных к 14-, 15- и 16-членным макролидам, составило не более 8,2%, 8,2% и 6,3%, соответственно [21]. Рациональная антибиотикотерапия остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Значение проблемы возрастает по мере увеличения частоты случаев резистентности распространенных возбудителей инфекционных болезней к существующим антимикробным средствам и в связи с резким уменьшением количества новых антибиотиков, поступающих на фармацевтический рынок [22].

В структуре заболеваемости детей болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующее положение, составляя более половины всех болезней, встречающихся в детском возрасте. Анализ показателей заболеваемости БОД среди детского населения за последнее десятилетие сви-

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг

порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

Оптимальный результат при коротком курсе



**Инфекции
верхних
и нижних
дыхательных
путей**

**Высокая эффективность
коротких курсов
подтверждена современными
клиническими
исследованиями**

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1
Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС»
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

ТЕВА

Таблица 2. Нежелательные лекарственные реакции, связанные с применением азитромицина у детей

Источник	Тип исследования	Число участников, получавших азитромицин	Частота НЛР	Наиболее частые НЛР
Hopkins S. и соавт. 1993 [14]	Рандомизированное контролируемое исследование	606	7,6%	ЖКТ (5,6%), со стороны кожи (1,5%), головная боль (0,3%)
Treadway G. и соавт. 1996 [15]	Метаанализ 45 клинических исследований	2655	8,7%	ЖКТ (5,3%), со стороны кожи (1,1%), головная боль (0,2%)
Treadway G. и соавт. 2001 [16]	Данные 16 клинических исследований	1213	7,9%	ЖКТ (6,5%), со стороны кожи (1,1%), головная боль (0,2%)

Примечание. НЛР — нежелательные лекарственные реакции; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

детельствует об устойчивой тенденции к увеличению этой группы болезней (около 80%), причем преимущественно за счет БОД инфекционной этиологии [22].

Накопленный к настоящему времени опыт по использованию азитромицина в педиатрии свидетельствует о его клинической эффективности при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, особенно у часто болеющих детей и у детей с отягощенным аллергоanamнезом, а также в случае развития инфекций различной локализации, этиологически связанных с внутриклеточными патогенами (хламидиями, микоплазмами, легионеллами). Создание азитромицина (Сумамеда) и его внедрение в медицинскую практику значительно расширило возможность антибактериальной терапии макролидами. Особенно это коснулось инфекционно-воспалительных болезней дыхательного тракта.

S. Esposito и соавт. (2005) изучали роль *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в развитии острых инфекций дыхательных путей у детей с рецидивирующими ОРВИ, а также влияние антибактериальной терапии на состояние пациентов при остром заболевании и частоту возникновения рецидивов. В исследовании приняли участие 353 ребенка в возрасте от 1 года до 14 лет, контрольную группу составили 208 здоровых детей. Обследуемые пациенты (1 группа) получали азитромицин (10 мг/кг/сут 3 дня в нед на протяжении 3 нед) в сочетании с симптоматической терапией, а пациентам 2-й группы проводилось только симптоматическое лечение. Острую инфекцию, вызванную *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae*, диагностировали по значительному нарастанию титра специфических антител в парных сыворотках и/или обнаружению ДНК бактерии в назофарингеальном аспирате. Инфекции, вызванные атипичными возбудителями, были диагностированы у 54% пациентов (и только у 3,8% здоровых детей, $p < 0,0001$). Краткосрочный (на протяжении 1 мес) клинический эффект у пациентов, получавших азитромицин, отмечался значительно чаще, чем у детей, которым проводили только симптоматическую терапию, однако различия были статистически значимыми только в группе пациентов с инфекцией, вызванной атипичными возбудителями. В то же время долговременный клинический эффект (на протяжении 6 мес) достоверно чаще отмечался у детей, получавших азитромицин, независимо от того, была ли инфекция у этих пациентов вызвана атипичными или другими возбудителями. Авторы полагают, что атипичные бактерии играют определенную роль в возникновении рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей, а длительная терапия азитромицином может значительно улучшить течение острого эпизода и уменьшить риск возникновения рецидивов [4]. В другом исследовании, в котором участвовало 1706 детей в воз-

расте от 6 мес до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей (≥ 8 эпизодов в год у детей в возрасте до 3 лет и ≥ 6 эпизодов в год у детей в возрасте от 3 лет), применение макролидов (независимо от возраста и клинического диагноза) обеспечивало более выраженный краткосрочный и долговременный клинический эффект, чем назначение бета-лактамов ($p < 0,0001$) или только симптоматическая терапия ($p < 0,0001$) [23].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о необходимости применения антибиотиков при острых средних отитах (ОСО). Возбудителями ОСО могут быть различные бактерии и вирусы. Наиболее распространенными из них являются *S. pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H. influenzae*, реже — *M. catarrhalis*. Результаты метаанализа рандомизированных исследований у 5400 детей показали повышение частоты разрешения острого среднего отита на фоне антибиотикотерапии только на 13,7%. В то же время сравнительные данные у получавших антибиотики и плацебо свидетельствуют о более продолжительном сохранении выпота в среднем ухе у детей без антибиотикотерапии. Поэтому большинство педиатров и детских отоларингологов склоняются в пользу назначения антибактериальных препаратов при острых средних отитах у детей первых 2 лет жизни [14, 20].

Клиническая эффективность азитромицина при острых средних отитах сопоставима с амоксициллином, амоксициллин/клавуланатом, цефалоспорином II поколения, а его преимуществами являются высокая биодоступность, способность сохранять высокие тканевые концентрации в очаге воспаления на протяжении 5–7 дней после завершения лечения [3]. Представляют практический интерес данные авторов [1], изучавших эффективность, безопасность и переносимость азитромицина у 30 детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с инфекциями различной локализации (ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, кожи) и показавших хорошую переносимость препарата, высокие уровни безопасности наряду с быстрой и стойкой обратной динамикой основных клинических симптомов и местных воспалительных изменений.

У пациентов с острыми тонзиллофарингитами при назначении азитромицина происходит более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния, чем при применении феноксиметилпенициллина. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах азитромицина, применяемого при тонзиллофарингитах в течение 3 дней, по сравнению с 10-дневным курсом рокситромицина с точки зрения критерия «стоимость-эффективность» [12].

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых,

на его способности создавать высокие и длительно под-держивающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, легочной ткани и жидкости, выступающей эпителий альвеол, а во-вторых, — на высокой активности антибиотика как против классических (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов (*Chlamydia spp.*, *M. pneumoniae*, *Legionella spp.*).

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причем не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с пероральными пенициллинами и цефалоспоридами. Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение 3, реже в течение 5 дней, при бронхитах и внебольничных пневмониях как по клинической (82–98%), так и по бактериологической (52–100%) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, ко-амоксиклаву и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7–10 дней [15, 16]. При применении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение [24, 25]. В случаях тяжелой внебольничной пневмонии перспективной, согласно исследованиям во взрослой терапевтической практике, является инъекционная лекарственная форма азитромицина, позволяющая создавать высокие концентрации в плазме крови. При тяжелом течении пневмонии, требующем госпитализации, антибиотик рекомендуется вводить внутривенно

в дозе 500 мг/день не менее 2 дней с последующим переходом на пероральный прием в такой же дозе до общего курса 7 дней. Как показали первые контролируемые исследования, клиническая эффективность азитромицина при таком режиме дозирования составляет 83–90% [12]. Исследования, проведенные как в нашей стране, так и за рубежом, показали преимущество коротких (3- и 5-дневных) курсов азитромицина при лечении детей перед традиционными 7- и 10-дневными курсами антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда. Такая терапия способствует высокой концентрации препарата в очаге инфекции в самом начале развития осложненного ОРВИ, что сокращает продолжительность симптомов болезни и сроки пребывания в стационаре [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий спектр антимикробной активности, особенности фармакокинетики, низкий процент нежелательных явлений, хорошая комлаентность и ряд преимуществ перед другими макролидами обуславливают приоритет использования азитромицина при болезнях органов дыхания у детей. Эффективность азитромицина (Сумамед) в педиатрической практике, доказанная клиническими испытаниями, позволяет рекомендовать его как альтернативу β-лактамам антибиотикам при внебольничных инфекциях дыхательных путей, а у детей с отягощенным аллергоанамнезом — как препарат выбора. При этом следует осторожно и внимательно относиться к множеству генериков одного и того же антибиотика-бренда, понимая, что препарат должен быть терапевтически эквивалентен бренду.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кешишян Е.С., Семина Г.Ю. Оценка клинической эффективности препарата «Зитроцин» в лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2007; 4 (5): 35–39.
2. Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей // РМЖ. — 2001; 9 (19): 812–816.
3. Жаркова Л.П. Азитромицин: что нужно знать педиатру // Фарматека. — 2007; 17 (151): 31–37.
4. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24 (5): 438–444.
5. Girard A., Cimochoowski C., Faiella J. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1996; 37 (Suppl. C): 9–19.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. 15-членные препараты — Азалиды. — Смоленск: Русич, 1998.
7. Prescott W., Johnson C. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis, past, present, and future // *Pharmacotherapy.* — 2005; 25 (4): 555–573.
8. Карлов О.И. Макролиды как противовоспалительные агенты // *Consilium medicum.* — 2006; 8 (10).
9. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W., Lame M.E. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005; 56 (2): 365–371.
10. Харламова Ф.С., Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И. и соавт. Короткие курсы азитромицина в лечении осложненных форм острых респираторных заболеваний у детей / Пособие для врачей. — М.: МЗ РФ, 2004.
11. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases, 2003 update // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23 (S): 135–139.
12. Treadway G., Reisman A. Tolerability of 3-ay, once-daily azithromycin suspension versus standard treatments for community-acquired paediatric infectious diseases // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2001; 18 (5): 427–431.
13. Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin, worldwide experience // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1996; 37 (Suppl. C): 143–149.

14. Pichichero M.E. Acute otitis media: part 2 Treatment in an era of increasing antibiotic resistance // *Ann. Fam. Physician.* — 2000; 61: 2416.
15. Lauvau D.V., Verbist L. An open, multicentre, comparative study of the efficacy and tract infections in children. The Paediatric Azithromycin Study Group // *J. Int. Med. Res.* — 1997; 25 (5): 285–295.
16. Principi N., Esposito S., Blasi F. et al. Mycoplasma pneumoniae and Clamydia pneumoniae in children with community-acquired pneumonia lower respiratory tract infections // *Clin. Infect. Dis.* — 2001; 32: 1281–1289.
17. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Новые макролиды в педиатрии. Библиотека практического врача (Актуальные вопросы современной медицины). — М., 1998. — 48 с.
18. Jacobs R., Schutze G., Yong R. Principles and practice of pediatric infectious diseases. — NY, 1997. — P. 1604–1662.
19. Matsunaga T. Pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin, a novel 15-membered ring macrolide antibacterial agent // *Nippon Yakuhgaku Zasshi.* — 2001; 117 (5): 343–349.
20. Pucander J., Rautianen M. Penetration of azithromycin into middle ear effusion in acute and secretory otitis media in children // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1996; 37 (Suppl. C): 53–61.
21. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *Клин. Микробиол. антимикробная химиотерапия.* — 2010; 12 (4): 329–341.
22. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра // *Педиатрия.* — 2008; 87 (6): 110–115.
23. Principi N., Esposito S., Cavagna R. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age, a population-based survey of the therapeutic role of macrolides // *J. Chemother.* — 2003; 15 (1): 53–59.
24. Langley J., Halperin S., Boucher F. et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis // *Pediatrics.* — 2004; 114: 96–101.
25. Wolter J., Seeney S., Bell S. et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis, a randomised trial // *Thorax.* — 2002; 57 (3): 212–216.