

Ю.Г. Левина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Роль азитромицина в терапии инфекций верхних дыхательных путей

В ДАННОЙ СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. БОЛЕЕ ДЕТАЛЬНО АВТОРЫ ПРИВОДЯТ ДАННЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЗИТРОМИЦИНА (ГРУППА МАКРОЛИДОВ) ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ. ПОЛУЧЕННЫЕ УЧЕНЫМИ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕМОСТРИРУЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ПРАКТИКУЮЩИМ СПЕЦИАЛИСТАМ УСПЕШНО ПРИМЕНЯТЬ ЕГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УКАЗАННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АЗИТРОМИЦИН, ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ТОНЗИЛЛИТ, ОТИТ, СИНУСИТ, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна,  
кандидат медицинских наук,  
заведующая лабораторией разработки  
стандартов диагностики, лечения,  
диспансерного наблюдения  
в амбулаторно-поликлинических условиях  
Научного центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 967-14-12  
Статья поступила 15.01.2008 г.,  
принята к печати 14.08.2008 г.

64

Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей занимают ведущее место среди всех инфекционных процессов.

К заболеваниям верхних дыхательных путей относят те нозологические формы респираторной патологии, при которых локализация очагов поражения расположена выше гортани. Среди клинических форм заболеваний верхних дыхательных путей различают ринит, фарингит, назофарингит, тонзиллит, синусит, ларингит, эпиглоттит. К данной группе заболеваний принято также относить острый средний отит [1].

Среди этиологических факторов острых инфекционных болезней верхних дыхательных путей ведущее место (в 95% случаев) занимают вирусы [2]. Установлено, что среди острых респираторных инфекций особенно у детей, посещающих детские учреждения, высокий удельный вес приходится на смешанные вирусно-вирусные инфекции — до 7–35% [1]. Следует также отметить наличие среди острых респираторных инфекций как изолированных бактериальных, так и смешанных вирусно-бактериальных поражений. Последние связывают с активизацией микробной аутофлоры в связи с нарушением барьерной функции респираторного тракта и снижением защитных сил организма, а также с суперинфицированием бактериальными агентами. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и может быть основной причиной неблагоприятного исхода болезни. В то же время существуют и первичные бактериальные поражения. Так острый фарингит, фолликулярная и лакунарная ангины более чем в 15% случаев обусловлены изолированным воздействием бета-гемолитического стрептококка группы А. Острый гнойный средний отит и синуситы в основном вызываются *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pyogenes* [3]. В табл. представлены данные о наиболее частых бактериальных возбудителях острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей.

Определенные формы респираторных инфекций (ангины, фарингиты, гнойные синуситы и отиты) или развитие бактериальных осложнений ОРВИ требуют обязательного и своевременного включения в комплекс лечебных мероприятий антибактериальной терапии. Одним из основных компонентов адекватно-

Yu.G. Levina

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

**The role of azitromicine  
in the therapy of upper  
airways respiratory infections**

THIS ARTICLE CONSIDERS THE BASIC PRINCIPLES OF A RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY. THE AUTHORS GIVE A MORE DETAILED DATA ON RANDOMIZED CONTROLLED STUDIES OF AZITROMICINE APPLICATION (MACROLIDE GROUP) IN CASE OF UPPER AIRWAYS RESPIRATORY INFECTIONS OF CHILDREN. THE FINDINGS DEMONSTRATE THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE MEDICATION, WHICH ALLOWS PRACTITIONERS TO SAFELY APPLY IT FOR THE TREATMENT OF THE SAID PATHOLOGY AMONG CHILDREN.

**KEY WORDS:** AZITROMICINE, UPPER AIRWAYS RESPIRATORY INFECTIONS, TONSILLITIS, OTITIS, SINUSITIS, CHILDREN.

**Таблица.** Основные бактериальные возбудители острых заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей

Нозологическая форма	Основные возбудители бактериального воспаления
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolyt. group A)
Ангина (фолликулярная и лакунарная)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolyt. group A)
Острый гнойный средний отит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Синусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Эпиглотит	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

го этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций, вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса, является рациональная антибиотикотерапия.

Рациональная антибактериальная терапия определяется целым рядом факторов:

- нозологической формой инфекционно-воспалительного процесса;
- степенью чувствительности возбудителя к антимикробным средствам;
- степенью активности антимикробного средства против конкретного возбудителя;
- возможностью достижения эффективной терапевтической концентрации антимикробных средств в поврежденных органах и тканях;
- знанием особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и учетом возможных побочных эффектов выбранных препаратов у детей разного возраста;
- возрастом ребенка, его фоновой патологией, а также сопутствующей терапией [4].

Выбор стартовой антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в амбулаторных условиях осуществляется эмпирически. Эмпирический выбор стартовой этиотропной терапии при бактериальных воспалениях верхних дыхательных путей, как и остальных инфекционных респираторных заболеваний у детей, основан на данных многоцентровых популяционных исследований по определению основных микробных возбудителей и их резистентности к антибиотикам.

Так, назначение антибактериальной терапии оправдано только при стрептококковой этиологии острого фарингита и тонзиллита. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию бактериальной резистентности к антибиотикам, а также может осложняться нежелательными лекарственными реакциями. Антибактериальная терапия может быть начата до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию острого тонзиллита [5].

Основная цель антибиотикотерапии острого и обострений хронического синусита — эрадикация инфекции и восстановление стерильности пораженного синуса. Важным является вопрос о том, когда надо начинать антибактериальную терапию. В первые дни заболевания на основании клинической картины бывает трудно различить ОРИ, когда не требуется назначение антибиотиков, и острый

бактериальный синусит, при котором они играют главную роль в лечении. Считается, что если симптомы ОРИ несмотря на симптоматическое лечение сохраняются без улучшения более 10 дней или прогрессируют, то необходимо назначение антибиотиков.

Для установления конкретного возбудителя и его чувствительности требуется пункция пораженного синуса с последующим микробиологическим исследованием полученного материала. Но на практике больные не всегда соглашаются на пункцию синусов, а микробиологическое исследование не является стандартной процедурой при каждом случае неосложненного острого синусита. Поэтому назначение препарата чаще происходит эмпирически, с учетом данных об основных возбудителях и их чувствительности к антибиотикам в регионе [6].

Своевременная и адекватная антибактериальная терапия является решающим фактором эффективности лечения острого среднего отита (ОСО) у детей. Антибиотикотерапия ОСО должна быть направлена на быструю ликвидацию клинических симптомов, уменьшение продолжительности экссудации в среднем ухе, предупреждение гнойных осложнений. Вместе с тем до сих пор существуют разногласия по поводу необходимости антибактериального лечения ОСО. Результаты микробиологических исследований показывают, что не во всех случаях детям с ОСО необходима антибактериальная терапия. Приблизительно у 33% детей с ОСО не выявляется возбудитель инфекции, у 20% детей с пневмококковым и 50% с гемофильным ОСО без применения антибиотиков наблюдается положительная клиническая динамика и эрадикация возбудителя из среднего уха [7]. При легком течении ОСО 80% детей выздоравливают без антибактериальной терапии. Другие рандомизированные исследования у детей с неосложненными формами ОСО, получавших плацебо или антибиотики, показали, что ухудшение и большая продолжительность сохранения выпота в среднем ухе возникали чаще у детей, получавших плацебо. У детей с тяжелой формой ОСО, которым выполняли парацентез без назначения антибиотиков, статистически чаще возникали осложнения по сравнению с детьми, которые получали антибактериальные препараты с парацентезом или без него [7]. Результаты метаанализа 33-х рандомизированных исследований у 5400 детей показали, что применение антибиотиков повышает частоту разрешения ОСО на 13,7%. Таким образом, антибиотики оказывают умеренное, но достоверно положительное влияние на течение ОСО. Поэтому большинство клиницистов приходят к выводу, что при лечении ОСО следует применять антибиотикотерапию. Назначение антибактериальной терапии при ОСО зависит от возраста ребенка. Детям до 2 лет необходимо назначать антибактериальную терапию во всех случаях ОСО. Детям старше 2 лет при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома, температуры тела выше 38°C, в течение суток можно назначать только симптоматическую терапию. Однако при отсутствии положительной динамики в симптомах болезни или ухудшении состояния в течение 24 ч необходимо повторное обследование с назначением антибиотиков [8]. При назначении антибиотиков необходимо учитывать ЛОР-анамнез, сопутствующие и фоновые заболевания, социально-культурный уровень родителей, доступность квалифицированной медицинской помощи. Отсроченная тактика назначения антибиотиков при ОСО возможна при наличии возможности для тщательного клинического и лабораторного контроля состояния ребенка [9].

Макролиды обладают широким спектром антимикробной активности. Основное преимущество макролидов —

активность в отношении внутриклеточных возбудителей (*C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *T. pallidum*, *B. burgdoferi*). Макролиды активны и в отношении грамположительных кокков (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*), некоторых анаэробов, их используют в качестве альтернативы у пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Макролиды подавляют рост *M. cattarrhalis*, *B. pertussis*, *C. diphtheriae*, *M. avium*, *H. pylori*, *C. jejeuni*, *P. acne*, что также используется в широкой практике. Эти препараты различаются по химическим и фармакокинетическим свойствам, а также по активности в отношении *H. influenzae*, что определяет их выбор, особенно при отитах и синуситах, где этот возбудитель играет важную роль: рост гемофильной палочки подавляют только азитромицин и кларитромицин. Макролиды оказывают бактериостатический эффект, подавляя синтез белка в рибосомах микроорганизмов. Они обратимо связываются с 50S субъединицей рибосом, что приводит к блокированию транспептидазной или транслокационной реакции. Кроме того, они способны ингибировать образование 50S субъединицы рибосом, подобно линкозамидам и стрептограмину В. Макролиды обладают противовоспалительными свойствами, в частности, усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов. Они не проникают в ликвор. 14-членные макролиды — кларитромицин, рокситромицин и особенно эритромицин способны ингибировать печеночные оксидазы, замедляя выведение ряда препаратов, что может приводить к нежелательным эффектам при их одновременном назначении. Им также свойственно прокинетическое действие на желудочно-кишечный тракт; описано учащение пилоростенозов при лечении эритромицином новорожденных. Азитромицин является 15-членным макролидом, относящимся по химической структуре к классу, который называется «азалиды». Азитромицин в меньшей степени ингибирует оксидазы и оказывает меньшее действие на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта. Он в наибольшей степени накапливается в клетках, где его концентрация может в 100–200 раз превышать таковую в плазме крови. Будучи активным в отношении *H. influenzae* и некоторых энтеробактерий, он имеет наиболее широкий спектр действия [10]. Продолжительность полужизни препарата составляет 68 ч. Т.е. концентрация, которая достигается после применения препарата, снижается в два раза через указанный промежуток времени. Этот показатель существенно превышает таковой у эритромицина и кларитромицина. Благоприятные фармакокинетические свойства позволяют назначать препарат однократно в сутки короткими курсами по 3–5 дней. Существенных различий в фармакокинетике азитромицина (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3-х и 5-дневных курсов лечения не обнаружено [11]. Клиническая эффективность коротких курсов азитромицина при синуситах, тонзиллофарингитах и отитах показана как у взрослых, так и у детей [12–15]. Более того, при ряде заболеваний, например, передаваемых половым путем, продемонстрирована эффективность однократной дозы азитромицина [16].

Эффективность и безопасность однократной дозы азитромицина (30 мг/кг) была изучена и в трех клинических исследованиях у детей с неосложненным острым средним отитом [17]. В первом небольшом пилотном исследовании было показано, что однократная доза препарата сопоставима по эффективности с 3-дневным курсом азитромицина или с однократной дозой цефтриаксона [18]. Во втором несравнительном исследовании была подтверждена клиническая и микробиологическая эффективность одно-

кратной дозы препарата [19]. В третьем многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 350 детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с острым средним отитом продемонстрировано, что однократная доза азитромицина (30 мг/кг) не уступает по эффективности 10-дневному курсу амоксициллина (45 мг/кг 2 раза/сут) [20]. Клиническая эффективность азитромицина составила 86%, амоксициллина — 88% ( $p = 0,06$ ). Побочные эффекты были зарегистрированы у 17% детей, получивших азитромицин, по сравнению с 23% в группе амоксициллина. Диарея при приеме амоксициллина наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе азитромицина. Лечение вследствие плохой переносимости также чаще отменялось в группе амоксициллина.

Таким образом, однократное введение азитромицина может полностью решить проблему соблюдения режима лечения (прием препарата под контролем медицинского персонала), повысить безопасность терапии и значительно снизить как стоимость лечения, так и риск развития антибиотикорезистентности. В декабре 2001 г. FDA (The Food and Drug Administration, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США — агентство, соответствующее Росздравнадзору) разрешило применение азитромицина при остром среднем отите в виде однократной дозы и 3-дневного режима лечения [21].

Для лечения острого бактериального синусита также рекомендуются различные антибиотики. В проспективном исследовании была выявлена одинаковая эффективность азитромицина в дозе 10 мг/кг в сутки однократно в течение 3-х дней и амоксициллина-клавуланата в дозе 45 мг/кг 3 раза в день в течение 10 дней при лечении острого бактериального синусита у детей [22]. В большом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором участвовали 936 пациентов, была показана равная эффективность 3- и 6-дневных курсов азитромицина (по 500 мг 1 раз в сут) и 10-дневного курса амоксициллина/клавуланата (по 625 мг 3 раза в сут) [23]. При этом побочные явления у пациентов, получавших амоксициллин/клавуланат, наблюдались достоверно чаще (51,1%), чем при применении 3-дневного (31,1%,  $p < 0,001$ ) или 6-дневного курсов азитромицина (37,6%,  $p < 0,001$ ). В группе амоксициллина/клавуланата из исследования вследствие побочных эффектов выбыло больше больных, чем в группах азитромицина (7 при 3-дневном курсе и 11 при 6-дневном курсе) [24]. Результаты этого исследования послужили основанием для решения FDA (20 января 2004 г.) одобрить 3-дневный курс азитромицина (500 мг 1 раз в сут) для лечения острого бактериального синусита. Таким образом, азитромицин стал первым препаратом, одобренным к применению в виде короткого курса при этом заболевании.

В настоящее время для лечения стрептококкового тонзиллофарингита большинство современных рекомендаций предлагают использовать антибиотики пенициллинового ряда как препараты первой линии. Однако необходимость длительного режима дозирования приводит к снижению частоты назначения этих препаратов во многих странах. Кроме того, низкий комплаенс к 10-дневной терапии препаратами пенициллинового ряда может приводить к неполной эрадикации бактерий. Все с большей достоверностью можно предположить, что для лечения БГСА-тонзиллофарингитов у детей могут эффективно использоваться не только препараты пенициллинового ряда, а также антибактериальные препараты, имеющие более простой и короткий режим дозирования. Среди клиничес-

ки протестированных антибиотиков наиболее широко изучен азитромицин [25].

В период с 1993 по 2002 гг. было проведено 12 исследований у детей с БГСА-фарингитом, в которых азитромицин сравнивали с другими антибиотиками, преимущественно феноксиметилпенициллином [26]. Во всех исследованиях оценивали клиническую и бактериологическую эффективность в конце лечения, обычно через 10–17 дней, а в 10 исследованиях — также через месяц после включения. Анализ результатов этих исследований показывает, что в конце терапии клиническая эффективность азитромицина превышала 90%. По клинической эффективности азитромицин по крайней мере не уступал препаратам сравнения, а в двух исследованиях достоверно превосходил их. По бактериологической эффективности 5-дневный курс азитромицина превосходил 10-дневный курс феноксиметилпенициллина [27]. Результаты применения 3-дневных

курсов азитромицина (10 мг/кг/сут) в отношении эрадикации возбудителя оказались более противоречивыми.

Мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 4626 пациентов выявил, что назначение азитромицина в дозе 60 мг/кг на курс лечения (12 мг/кг однократно в течение 5 дней или 20 мг/кг однократно 3 дня) у детей более эффективно, чем другие терапевтические режимы, для эрадикации и клинического выздоровления при тонзиллофарингите, вызванном стрептококком группы А [28].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что азитромицин (Сумамед, Плива) является эффективным и безопасным препаратом, обладает уникальными фармакокинетическими свойствами и является единственным препаратом, который может успешно применяться для лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей коротким курсом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таболин В.А., Царегородцев А.Д. Ребенок и лекарство. Фармакотерапия в педиатрии. — М., 2001. — С. 288.
2. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей — М.: Медицина, 1987. — С. 496.
3. Wald E.R. Anaerobes in otitis media and sinusitis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* — 1991. — V. 154. — P. 14–16.
4. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра. — М.: Медпрактика, 2000. — С. 57.
5. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита / Под ред. Н.А. Насонова, Б.С. Белов, Л.С. Страчунского и др. // *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* — 1999. — № 1. — С. 78–82.
6. Богомильский М.Р., Тарасов А.А. Антибактериальная терапия острого и обострений хронического синусита // *Клиническая антимикробная химиотерапия. Библиотека РМЖ.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 63–66.
7. Богомильский М.Р. Значение среднего отита для педиатрической практики и вопросы диагностики. Материалы междунар. конф. «Антибактериальная терапия в педиатрической практике». — М., 1999. — С. 2325.
8. Страчунский Л.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // *РМЖ.* — 1998. — Т. 6. — С. 684–693.
9. Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия // *Клиническая антимикробная химиотерапия.* — 2000. — № 2. — С. 57–62.
10. Российский национальный педиатрический формуляр. Антибактериальные лекарственные средства / Под ред. А.А. Баранова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 20–21.
11. Amsden G.W., Nafziger A.N., Foulds G. Abstr. of The 4-th Intern. Conference on the macrolides, azalides, streptogramins & ketolides. — Barselona, 1998. — № 109. — Abstr. 12.05.
12. Clement P.A., de Gandt J.B. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults // *J. Int. Med. Res.* — 1998. — V. 26. — P. 66–75.
13. Felstead S.I., Daniel R. Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxicillin // *J. Int. Med. Res.* — 1991. — V. 19. — P. 363–372.
14. Ficnar B., Huzjak N., Oreskovic K. et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children // *Chemother.* — 1997. — V. 9. — P. 38–43.
15. Galova K., Sufliarska T., Kukova Z. et al. Multicenter randomized study of two once daily regimens in the initial management of community-acquired respiratory tract infections in 163 children: azithromycin versus ceftibuten // *Chemotherapy.* — 1996. — V. 42. — P. 231–234.
16. Martin O.H., Mroczkowski T.F., Dalu Z.A. et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydia urethritis and cervicitis. — *New Eng. J. Med.* — 1992. — V. 327 — P. 921–25.
17. Arguedas A., Loaiza C., Soley C. Single Dose Azithromycin for the Treatment of Uncomplicated Otitis Media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23. — P. 108.
18. Arguedas A., Loaiza C., Perez A. et al. A pilot study of single-dose azithromycin versus 3-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children // *Curr. Ther. Res.* — 2003. — V. 64 (Suppl. A). — P. 16–29.
19. Dunne M.W., Khurana C., Arguedas A. et al. Efficacy of single dose azithromycin in the treatment of acute otitis media in children receiving a baseline tympanocentesis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — V. 47. — P. 2663–2665.
20. Block S., Arrieta A., Seibel M. et al. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with 10-day amoxicillin/davulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media // *Curr. Ther. Res.* — 2003. — V. 64 (Suppl. A). — P. 30–42.
21. Ушкалова Е.А. Короткие курсы сумамеда (азитромицина) при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов // *Фарматека.* — 2004. — № 17. — С. 15–21.
22. Alagić-Smailbegović J., Saracević E., Sutalo K. Azithromycin versus amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute sinusitis in children // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* — 2006. — V. 6. — P. 76–78.
23. Henry D.C., Kiffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — V. 47. — P. 2770–2774.
24. Pavic-Sladoljev D., Oreskovic. Patient compliance in the treatment of respiratory tract infections // *K. Lijec. Vjesn.* — 1997. — V. 119. — P. 193–200.
25. Block S.L. Short-course antimicrobial therapy of streptococcal pharyngitis // *Clin. Pediatr. (Phila).* — 2003. — V. 42. — P. 663–671.
26. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D.G., Chew P., Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2001. — V. 48. — P. 691–703.
27. Still J. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic streptococcus pharyngitis: treatment options // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1995. — V. 14. — P. 57–61.
28. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — V. 40. — P. 1748–1755.