

Зетамакс ретард — новая эффективная и безопасная форма азитромицина для однократного приема

М. А. Мухина, Ю. Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

Среди лекарственных веществ антибиотики остаются уникальными как группа препаратов, объединенная избирательным токсическим эффектом в отношении бактерий, свойством легко воспроизводимым in vitro. Минимальная подавляющая концентрация (МПК), определяемая как основной микробиологический лабораторный показатель, отражает присущую препарату потенциальную активность. Хотя активность препарата может быть усилена интактной иммунной системой хозяина, МПК дает представление о необходимой концентрации препарата в месте локализации инфекции, что способствует усилению клинического эффекта [1].

Большинство инфекций возникает в тканях, а не в системе кровообращения. Бактерии вторгаются в интерстициум и размножаются, вызывая локальные деструкции и стимулируя цитокинные реакции, с которыми связаны системные проявления и симптомы инфекции. Размножение бактерий также стимулирует продвижение нейтрофилов и макрофагов, которые сопротивляются микробной инвазии, в место локализации инфекции [2]. Именно в такой клинической ситуации наиболее часто вводятся антибиотики.

Выбор антибиотика для конкретного пациента определен не только уровнем чувствительности патогенов, а при выборе режима его введения необходим комплексный подход, который определен несколькими факторами: структура препарата, биодоступность, проникновение в ткани, свободная концентрация препарата, связанная со средней бактериоподавляющей концентрацией, период полувыведения ($T_{1/2}$) и др.

Общая характеристика азитромицина

Азитромицин, азалидный антибиотик, успешно используется для лечения инфекций различной локализации, и его эффективность сопоставима с эффектом других антимикробных препаратов [3-8].

Спектр действия азитромицина охватывает грамположительные, грамотрицательные и атипичные возбудители, включая основные респираторные патогены, а по действию на гемофильную палочку азитромицин превосходит все другие макролиды [9-11] (табл. 1).

Как и все макролиды азитромицин хорошо проникает в большинство органов и тканей, где присутствует в концентрациях более высоких, чем в крови, а при наличии воспаления способен поступать в ткани еще более интенсивно, поскольку накапливается в иммунокомпетентных клетках, модулируя их функции.

Азитромицин обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и, в частности, хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Препарат создает высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, превышающие сывороточные и длительное время

сохраняющиеся на терапевтическом уровне даже после отмены препарата. Длительный период полувыведения и особенности фармакодинамики позволяют назначать азитромицин 1 раз в сутки, что обеспечивает высокий комплаенс, выраженный постантибиотический эффект и возможность использования коротких курсов лечения.

Как указывалось ранее, азитромицин создает высокие концентрации в эпителиальных клетках, фибробластах и макрофагах [12]. Препарат способен концентрироваться также в нейтрофилах и моноцитах, что способствует увеличению поступления препарата к местам локализации инфекции [13,14]. В моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что азитромицин захватывается фагоцитами (полиморфно-ядерными нейтрофилами и макрофагами), транспортируется и высвобождается в местах локализации инфекции. Азитромицин, принятый в дозе 500 мг перорально, создает концентрацию в альвеолярных макрофагах и бронхиальном секрете, превышающую МПК для основных респираторных патогенов, более чем на четверо суток [15-17].

Спектр активности азитромицина *in vitro*

Таблица 1

Штамм	МПК ₅₀
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллиночувствительный	0,12
<i>S. aureus</i> метициллинорезистентный	>128
<i>S. epidermidis</i>	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,06
<i>S. agalactiae</i>	0,12
<i>Streptococcus</i> spp.	0,06
<i>Enterococcus</i> spp.	2
<i>Corinebacterium</i> spp.	16
<i>Listeria monocytogenes</i>	1
<i>Branchamella catarrhalis</i>	0,03
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03
<i>Campilobacter jejuni</i>	0,06
<i>Legionella pneumophilla</i>	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Bacteroides fragilis</i>	2
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25
<i>Propionibacterium acne</i>	<0,04
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,06
<i>C. trachomatis</i>	0,125
<i>C. psittaci</i>	0,02
<i>Micobacterium hominis</i>	2-16
<i>Micobacterium pneumoniae</i>	<0,01
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	1

Азитромицин почти на 100 % выводится с желчью, способен проникать в молоко при лактации и относится к группе неокисляемых цитохромом Р-450 макролидов, поэтому фактически не влияет на метаболизм других лекарств, в частности теофиллина.

Азитромицин является малотоксичным препаратом. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с использованием препарата, невыраженные транзиторные диспепсические явления. Как и другие макролиды, азитромицин не обладает перекрестными аллергическими реакциями с беталактами, поэтому часто является безопасной альтернативой в случае непереносимости последних.

Наряду с другими макролидами азитромицин широко используется для лечения инфекций ротовой полости, острого среднего отита, острого синусита и тонзиллофарингита, внебольничной инфекции нижних дыхательных путей, урогенитальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, легионеллеза и т. д.

Доказана эффективность монотерапии азитромицином при лечении внебольничной пневмонии, сопоставимая с другими «новыми» макролидами, беталактами и «респираторными» фторхинолонами. В этой связи азитромицин занимает заслуженное место в современных руководствах и рекомендациях по лечению внебольничной инфекции нижних дыхательных путей [18-20].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства благоприятного эффекта монотерапии азитромицином или комбинированной терапии азитромицином с беталактами при лечении внебольничной инфекции дыхательных путей в виде уменьшения про-

должительности госпитализации, снижения летальности и уменьшения прямых затрат на проведение антибиотикотерапии. Это можно объяснить не только антибактериальным действием, но и доказанным иммуномодулирующим, муколитическим, бронхолатирующим и противовоспалительным эффектами макролидов, что используется при лечении хронических легочных инфекций [9, 10, 21].

Обоснование использования однократной нагрузочной дозы азитромицина

Хотя азитромицин относится к группе макролидов благодаря сходству антибактериального спектра и способов развития бактериальной резистентности, но имеет некоторые отличия в виде целого ряда фармакокинетических особенностей, что дало толчок к попытке разработать новые потенциально более эффективные режимы введения препарата. Высокая клиническая эффективность азитромицина в совокупности с длительным периодом полувыведения и уникальными внутрилегочными фармакокинетическими особенностями, сделали этот препарат лучшим кандидатом для попытки использования в однократной «нагрузочной» дозе [22].

Препарат имеет длительный период полувыведения (>50 ч), который обеспечивает эффективность короткого курса лечения (1-3 дня). При первых попытках использования препарата у детей специалисты минимально учитывали его фармакокинетические свойства. Так рекомендовались различные дозы для лечения стрептококковых фарингитов и острых средних отитов (ОСО) в педиатрии, в частности, производителем была рекомендована доза 12,5 мг/кг ежедневно в течение 10 дней, что основывалось на режимах перорального введения пенициллина и цефалоспоринов в рутинной практике. В США для лечения ОСО рекомендовалась доза 10 мг/кг в первый день и в последующих — по 5 мг/кг — в течение 4-х дней, что было вполне оправдано, поскольку 5-и дневный курс лечения обеспечивал терапевтическую концентрацию препарата на 10 дней. Последние изменения в плане рекомендуемой дозы азитромицина для лечения ОСО у детей (10 мг/кг за 3 дня или 30 мг/кг однократно) способствовали оптимизации эффективности препарата, базировались на раннем переносе основного количества препарата в место инфекционного процесса, что было доказано в ряде проведенных клинических исследований [23-26]. Таким образом, азитромицин, обладающий активностью в отношении основных возбудителей острого среднего отита и других респираторных возбудителей, а также оптимальным фармакокинетическим профилем [35-39] не так давно был одобрен FDA для использования в однократной дозе 30 мг/кг у детей с неосложненным острым средним отитом. Рекомендации были основаны на результатах 3-х клинических исследований, которые показали безопас-

ность и хороший клинический эффект данного режима лечения, сопоставимый с другими антибиотиками, использующимися при данной нозологии [23, 40, 41]. Высокий клинический успех данного способа введения дал основание более глубоко изучить возможность дозирования азитромицина.

Новый состав азитромицина в микросферах (Зетамакс ретард, фирма Pfizer) изготовлен так, что создает возможность назначения однократно высокой пероральной дозы препарата, которая безопасна в использовании и хорошо переносится пациентами. Азитромицин встраивают в матрикс микросфер, а затем препарат медленно высвобождается путем диффузии через поры микросферы (рис. 1). Зетамакс ретард способен раньше доставлять больше препарата в очаг инфекции. После однократного введения максимальная концентрация в лейкоцитах значительно выше в период вероятного максимального содержания бактерий.

С целью сравнения однократного введения Зетамакса ретарда в дозе 2 г с азитромицином по 500 мг 1 раз в день в течение 3-х дней и азитромицином по 500 мг — в первый день, по 250 мг — во 2-5 дни проводилось определение основных фармакокинетических параметров перечисленных схем терапии (табл. 2).

Оказалось, что в первый день Зетамакс ретард обеспечивает в 3 раза более высокий уровень системного воздействия, чем азитромицин в виде 3-суточной схемы и 5-суточной схемы. C_{max} и суточная AUC после приема 2,0 г азитромицина в микросферах однократно в 2 и 3 раза выше, чем после принятия в течение 3-х или 5-и дней соответственно, общей дозы 1,5 г азитромицина в обычно высвобождающейся форме. Так называемая «нагрузочная» доза препарата максимизирует лекарственное воздействие, что способствует более быстрому уничтожению бактерий и благоприятно сказывается на течении заболевания. Кроме того, «нагрузочная» доза препарата увеличивает отношение AUC_{0-24}/MIC . Таким образом, фармакокинетические/фармакодинамические параметры являются предикторами высокой эффективности Зетамакса ретарда [27].

Эксперименты по моделированию инфекции на животных доказали эффективность однократной высокой дозы азитромицина в микросферах при инфекции нижних отделов респираторного тракта. Доклинические испытания подтвердили эффективность азитромицина в кумулятивной дозе, принятой однократно, при среднем отите, пневмонии, септицемии, а также показали более высокий уровень эрадикации возбудителей

Рис. 1

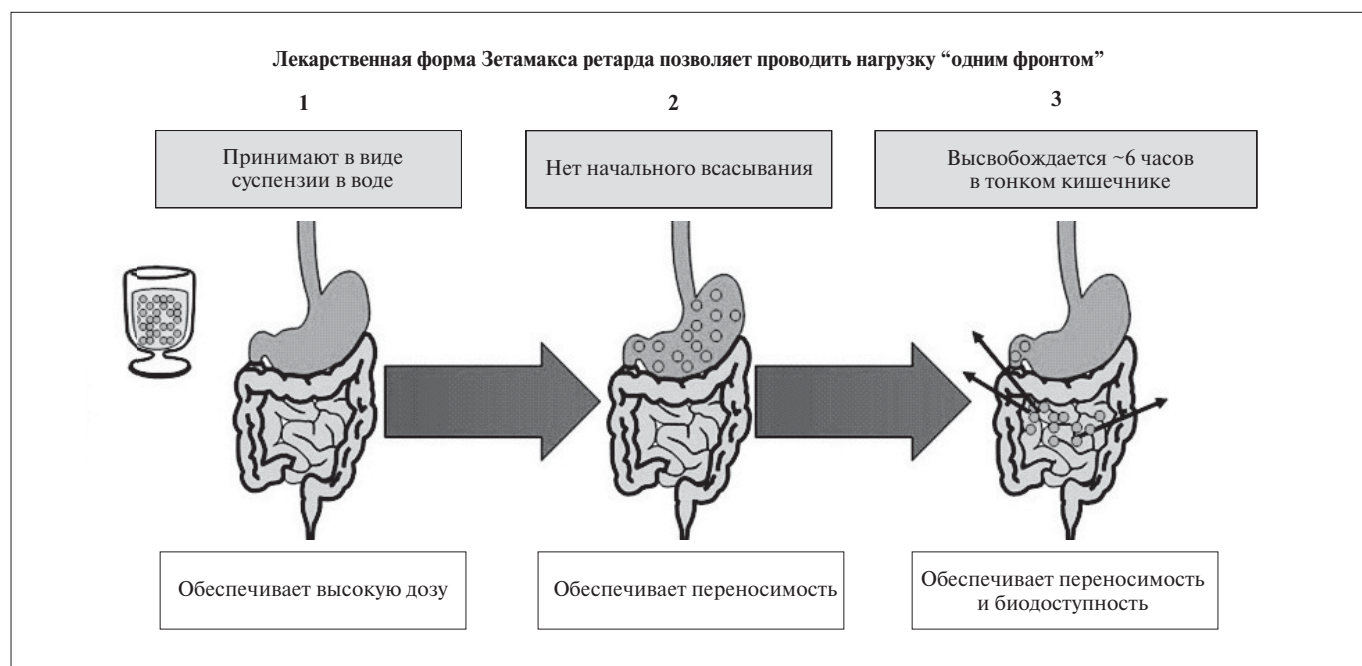


Таблица 2

Основные фармакокинетические параметры азитромицина в разных режимах

Показатель фармакокинетики	1,5 г за 5 дней	1,5 г за 3 дня	2 г Зетамакса-ретарда
AUC_{0-24} (мкг×час/мл) *	2,5±0,8	2,5±0,8	9,3±3,3
$AUC_{0-\infty}$ (мкг×час/мл) *	14,1±4,5***	16,9±7,3***	16,8±6,72**
C_{max} (мкг/мл) *	0,39±0,19	0,39±0,21	0,85±0,22
T_{max} (час) *	2,9±1,7	2,5±1,0	4,1±2,1

Примечание. * — 1-й день; ** — 96 часов после введения первой дозы; *** — 288 часов после введения первой дозы.

Таблица 3

Международные исследования Зетамакса ретарда при обострении хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонии (ВП), остром бактериальном синусите (ОБС) и фарингите (Ф)

Количество пациентов	Заболевание				
	ВП	ВП	ОХБ	ОБС	Ф
Всего включено	501	427	551	541	598
Получили лечение	499	423	542	538	594
Северная Америка	281	182	203	180	342
Европа	88	78	137	125	217
Индия	63	90	99	73	35
Латинская Америка	67	73	103	160	—

и большую выживаемость, чем при принятии той же дозы в течение несколько дней [28, 29].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований с применением однократной дозы азитромицина в микросферах для лечения инфекции верхних и нижних дыхательных путей у взрослых (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, фарингит), который показал высокую клинико-бактериологическую эффективность, сопоставимую с другими препаратами, примененными стандартными курсом и дозе (левофлоксацин и кларитромицин) [30–34] (табл. 3).

Все исследования проводились в рамках III фазы испытаний, которые были рандомизированными, многоцентровыми, с двойным слепым и парным слепым контролем и были спланированы для сравнения безопасности и эффективности Зетамакса ретарда и современных рекомендуемых схем лечения. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что:

- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при обострении хронического бронхита, как 7-дневное применение левофлоксацина;
- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при остром бактериальном синуси-

те, как 10-дневное применение левофлоксацина;

- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при внебольничной пневмонии, как 7-дневное применение кларитромицина и 7-дневное применение левофлоксацина;
- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при фарингите, как 3-дневное применение азитромицина.

Таким образом, Зетамакс ретард также клинически эффективен, как длительные курсы антибиотиков (рис. 2). В России для препарата зарегистрированы два показания — это лечение внебольничной пневмонии и острого бактериального синусита.

Данные клинические исследования также продемонстрировали благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретарда. Чаше нежелательные явления, связанные с применением препарата, наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта и носили легкий характер, были непродолжительны и исчезали в течение нескольких дней (табл. 4).

В другом клиническом исследовании было достоверно продемонстрировано, что Зетамакс ретард переносится лучше, чем 2 г азитромицина в обычно высвобождающейся форме (табл. 5).

Основные фармакокинетические параметры азитромицина в разных режимах

Рис. 2

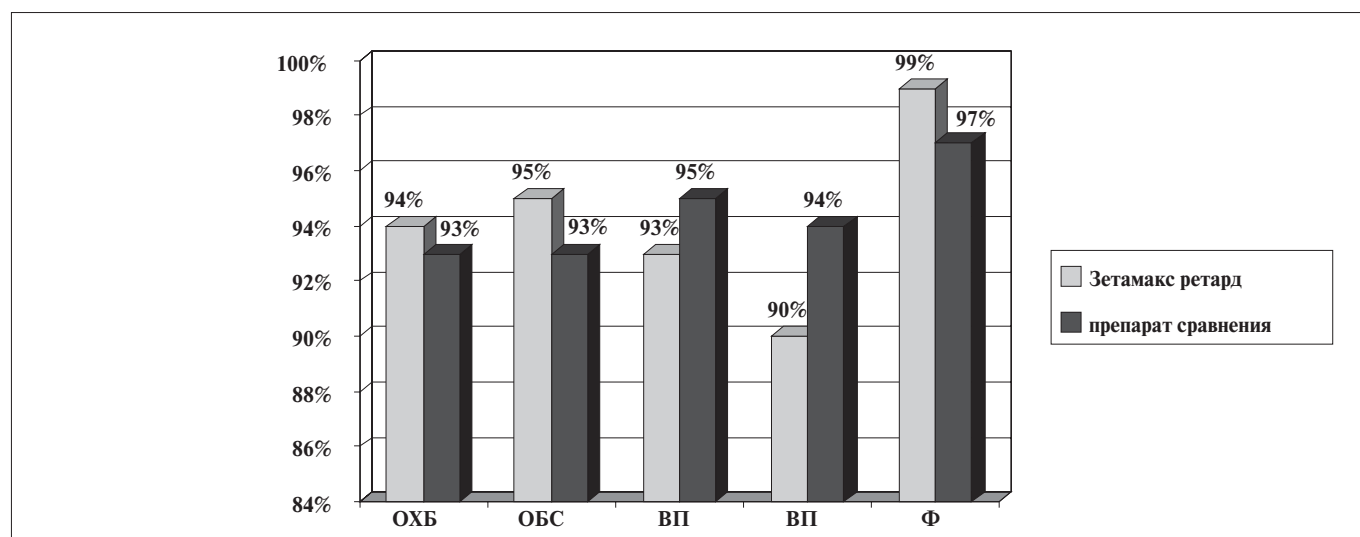


Таблица 4

Частота нежелательных клинических явлений при использовании
Зетамакса ретарда

Нежелательное явление	Частота, %
Диарея	11,6
Тошнота	3,9
Боль в животе	2,7
Головная боль	1,3
Рвота	1,1

Таблица 5

Сравнительная переносимость Зетамакса ретарда
и азитромицина в дозе 2 г

Побочный эффект	Азитромицин 2 г (n=108)	Зетамакс 2,0 г (n=106)
Все побочные эффекты	88 (82)	75 (71)
Тошнота	59 (55) *	18 (17)
Рвота	28 (26) *	4 (4)
Боль в животе	35 (32)	40 (38)
Диарея	30 (28)	25 (24)

Примечание. * — $P < 0,0001$

Комплаентность

В рамках проведенных клинических исследований все пациенты, получившие однократно Зетамакс ретард, были привержены к данной схеме лечения. В противоположность этому в группах сравнения около 5,0 % пациентов не соблюдали предписанный режим терапии в течение последующих дней лечения.

Заключение

Разработка оптимальных подходов к рациональной антибактериальной терапии остается актуальной в связи с высоким медико-социальным значением респираторных инфекций различной локализации,

а также ростом числа штаммов, резистентных к наиболее часто используемым препаратам. Резистентность к антибиотикам среди бытовых респираторных инфекций в настоящее время является актуальной проблемой и часто провоцируется неправильным использованием (не тот препарат не тому больному), неправильной дозировкой препарата, а также низкой приверженностью пациента к лечению и незавершением полного курса терапии [42]. Плохая приверженность к лечению ассоциирована с недостаточным эффектом терапии, ухудшением состояния пациентов и способствует росту потребления ресурсов здравоохранения [43,44]. Повышение комплаентности может способствовать снижению частоты появления резистентных патогенов [45]. Правильное применение антибиотиков способствует сохранению активности существующих препаратов и продлевает их «жизнь». Современные рекомендации по системной антибиотикотерапии говорят о необходимости соблюдения дозы и завершения полного курса лечения, что не только способствует повышению эффективности терапии но и препятствует селекции резистентных возбудителей [46].

Таким образом, форма для однократного приема курсовой дозы антибиотика, такая как Зетамакс ретард, может максимизировать комплаентность пациента и эффективность терапии и минимизировать вероятность появления резистентных патогенов. Кроме того, высокая клинко-бактериологическая эффективность препарата Зетамакс ретард может способствовать уменьшению частоты использования «резервных» препаратов других групп, например «новых» фторхинолонов, что также способно сдерживать темпы развития устойчивости возбудителей к этим антибиотикам. Учитывая более редкое потребление азитромицина и более низкий уровень резистентности респираторных патогенов в России в сравнении, например с Европой, США и Канадой, в ближайшее время можно использовать препарат Зетамакс-ретард, как высокоэффективный и надежный.

Литература

1. Abdel-Rahman S. M., Kearns G. L. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler G. J., Kaplan S. C., eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2965—2987;
2. Hunstad D. A., St. Jeme, J. W. III. Molecular determinants of microbial pathogenesis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SC, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:2—20;
3. Amsden G. W., Baird I. M., Simon S. et al. Efficacy and safety of azithromycin vs. levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2003; 123:772-777.
4. DeAbate C. A., Mathew C. P., Wamer J. H. et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med. 2000; 94: 1029-1037.
5. Hoepelman I. M., Mollers M. J., van Schie M. H. et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic (Q 2005 Lippincott Williams & Wilkins acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. Int J Antimicrob Agents. 1998;9:141-146.
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: S78-S120.
7. Niedennan M. S., McCombs J. S., Unger A. N. et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. сип Ther. 1999;21:576-591.
8. Burrows B., Earle R. H. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. N Engl J Med 1969; 280: 397-404.
9. Белоусов Ю. Б., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия. 2001; М.: Ремедиум, 2001.
10. Лукьянов С. В. Макролиды в терапии инфекций дыхательной системы. Клиническая фармакология макролидов. Consilium medium 2004; 6: 2004.
11. Синоальников А. И., Гучев И. А. Макролиды: современная концепция применения. РМЖ 2003; 11; 2.
12. Rothennel C. D. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a phannacokinetic/phannacodynamic rationale. Curr Ther Res 2003; 64: Suppl A: A4-A15;
13. Mandell G. L. Delivery of antibiotics by phagocytes. J Infect Dis. 1994; 19: 922-925.
14. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS;
15. Mandell G. L. Delivery of antibiotics by phagocytes. J Infect Dis. 1994;19:922-925;
16. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS;
17. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS.

18. Mandell L. A., Bartlett J. G., Dowell S. F. et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *CID* 2003; 37: 1405-33;
19. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: 2003; 53.
20. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382.
21. Синопальников А. И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. (Материалы 14 конгресса ECCMID). *Российские медицинские вести* 2004; 2.
22. Baldwin D. R., Wise R., Andrews J. M. et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1990; 3: 886-890.
23. Block S., Arrieta A., Seibel M., McLinn S., Eppes S., Murphy M. J. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media. *Curr Ther Res* 2003; 64: Suppl A: A30—42.
24. Dunne M. W., Khurana C., Mohs A. A. et al. Efficacy of single-dose azithromycin in treatment of acute otitis media in children after a baseline tympanocentesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2663—5.
25. 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; 52: 469—472.
26. Rothermel C. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale. *Curr Ther Res* 2003; 64: Suppl A) A4—15.
27. Rapp R. P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1998;32:785-793.
28. Girard D., Finegan S. M., Cimochofski C. R. et al. Accelerated dosing of azithromycin in preclinical infection models. Orlando, Fla: 102nd American Society for Microbiology General Meeting, Abstract #A-57.
29. Kamicker B. J. In rodent models, a single dose of azithromycin was more effective than dosing split over 3 or 5 days. Washington, DC: 44th ICAAC; October 30-November 2, 2004.
30. Drehtob M. A. et al. *Chest*, 2005; 128: 2230-2237.
31. Kegel S. et al. ECCMID, 2005.
32. D'Ignazio J. et al. Antimicrob agent. *Chemother*. 2005;49:4035-41;
33. Lim W. S., van der Eerden M. M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377—382.
34. Murray J. J. et al. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2005; 133: 194-201.
35. Rothermel C. D. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale. *Curr Ther Res* 2003; 64: SupplA: A4—A15.
36. Girard A. D., Girard D., English A. R. et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with a next end ed half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;32:1948—1954;
37. Thornberry C., Ogilvie P. T., Holley H. P. Jr., Sahm D. F. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective US study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 2612—2623.
38. Foulds G., Johnson R. B. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: SupplE: 39—50.
39. Pukander J., Rautanen M. Penetration of azithromycin into middle ear effusions in acute and secretory otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: SupplC: 53—61.
40. Arguedas A., Loaiza C., Perez A., Gutierrez A., Herrera M. L., Rothermel C. D. 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; 64: Suppl A: A16 — A29.
41. 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;47:2663—2665;
42. File T. M. et al. *Chest* 2004;125:1888-901; Brunton S. et al. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689-96.
43. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897-903.
44. Halpern M. T., Higashi M. K., Bakst A. W. et al. The economic impact of acute exacerbations of chronic bronchitis in the United States and Canada: a literature review. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 353-359.
45. Pichichero M. E. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 929-937.
46. FDA. Labelling Requirements for Systemic Antibacterial Drug Products Intended for Human use. Available at: http://www.fda.gov/oc/lopacoml_hottopiclanti_resist.html. Accessed June 28, 2004.