

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЗИТРОМИЦИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С АМБРОКСОЛОМ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ СИНУСИТОМ

В.К. Ходзицкая¹, С.В. Ходзицкая²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²1-я городская клиническая больница, Харьков

Резюме. Проведен анализ эффективности и безопасности лечения азитромицином и его сочетания с амброксолом 49 больных острым бактериальным синуситом. Полученные результаты свидетельствуют о синергическом эффекте сочетания азитромицина с амброксолом в лечении пациентов с острым бактериальным синуситом, что способствует сокращению сроков выздоровления.

Ключевые слова: острый бактериальный синусит, антибактериальная терапия, азитромицин, амброксол.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АЗИТРОМІЦИНУ ТА ЙОГО СПОЛУЧЕННЯ З АМБРОКСОЛОМ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ СИНУСИТ

В.К. Ходзицька, С.В. Ходзицька

Резюме. Проведено аналіз ефективності та безпечності лікування азитроміцином і його поєднання з амброксолом 49 хворих на гострий бактеріальний синусит. Отримані результати свідчать про синергичний ефект поєднання азитроміцину з амброксолом у лікуванні пацієнтів на гострий бактеріальний синусит, що сприяє скороченню термінів видужання.

Ключові слова: гострий бактеріальний синусит, антибактеріальна терапія, азитроміцин, амброксол.

CLINICAL EFFICACY OF AZITHROMYCIN AND ITS COMBINATION WITH AMBROXOL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL SINUSITIS

V.K. Hodzitskaia, S.V. Hodzitskaia

Summary. Analysis of clinical efficacy and safety of azithromycin and its combination with ambroxol in treatment of 49 patients with acute bacterial sinusitis. Results due to synergic effect of combination azithromycin with ambroxol in treatment of patients with acute bacterial sinusitis — assists shortening duration of disease.

Key words: acute bacterial sinusitis, antibacterial therapy, azithromycin, ambroxol.

Адрес для переписки:

Ходзицкая Валентина Кирилловна
61156, Харьков, ул. Корчагинцев, 58
Харьковская медицинская академия
последипломного образования

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости ЛОР-органов острым бактериальным синуситом занимает одно из ведущих мест. В последнее время отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты возникновения этой патологии, что связано в первую очередь с негативным воздействием ухудшающейся экологической обстановки, снижением реактивности организма, повышением вирулентности патогенной флоры, высоким уровнем резистентности респираторных микроорганизмов, обусловленным избыточным или неадекватным применением антибиотиков [7, 8, 12, 17].

Воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП) является одним из патогенетических механизмов формирования разнообразных патологических процессов в нижних дыхательных путях и легочной паренхиме, существенно отягощает течение рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии, снижает эффективность проводимой терапии [8].

В функциональном отношении слизистая оболочка полости носа и ОНП представляет собой рецепторную поверхность, являющуюся местом возникновения рефлекторных влияний, играющих важную роль в регуляции функций отдаленных органов и систем (патологическая импульсация на дыхательные пути, вегетативную и иммунную системы организма, качественный состав крови и др.) [10].

Острый бактериальный синусит — наиболее частое осложнение ОРВИ, которое с одинаковой частотой встречается во всех возрастных группах, около 5–15% взрослого населения страдают той или иной формой риносинусита [5, 12]. По данным С. Vachert и соавторов у 87% больных ОРВИ через 48 ч от начала заболевания с помощью компьютерной томографии выявляют изменения в ОНП [17]. Острое катаральное воспаление в слизистой оболочке носа и ОНП характеризуется грубыми морфологическими изменениями покровного эпителия и реологических параметров (вязкости и эластичности) носового секрета. Ги-

персекреція бокаловидними клітками вязкої слизи с преобладанием гидрофобных нейтральных фуко- и сульфомуцинов над гидрофильными кислыми сиаломуцинами приводит к изменению функции мукоцилиарного транспорта [1, 6].

В воспалительном процессе участвует каскад многочисленных медиаторов. Практически при всех ОРВИ происходит стимуляция α_1 -адренорецепторов, которые непосредственно связаны с избыточным образованием слизи, и гистаминовые H_1 -рецепторов. Следствием влияния медиаторов воспаления является увеличение сосудистой проницаемости, формирование вокруг расширенных сосудов и слизистых желез клеточной инфильтрации в толще слизистой оболочки.

Патологически измененный носовой секрет и изменение скоординированной деятельности реснитчатых клеток в структуре многорядного мерцательного эпителия слизистой оболочки носа и ОНП обуславливают блокаду естественных выводных соустьев в так называемом остеомаатальном комплексе передних и задних околоносовых пазух с нарушением дренажа и нормальной аэрации [4, 6, 18, 19].

Увеличение образования слизистого секрета сопровождается существенным снижением уровня sIgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима, являющихся основными компонентами местного иммунитета и обладающих противовирусной и антибактериальной активностью.

В физиологических условиях представители нормальной микрофлоры в разнообразных видовых сочетаниях вегетируют в экологических нишах проксимальных отделов респираторного тракта. Присутствие индигенной микрофлоры в носоглотке, представленной родами *Streptococcus* (преобладают зеленящие и негемолитические виды) и *Neisseria* (сапрофитные виды) у 90–100% практически здоровых людей в количестве 10^3 – 10^7 КОЕ/мл исследуемого материала предотвращает колонизацию патогенными бактериями [15].

При ОРВИ увеличивается бактериальная обсемененность слизистой оболочки полости носа — степень колонизации микрофлорой факультативной группы (роды *Haemophilus* и *Staphylococcus*) превышает диагностически значимую концентрацию ($>10^4$ КОЕ/мл), развивается суперинфекция [9].

При повреждении эпителия повышается чувствительность рецепторов блуждающего нерва в рефлексогенных зонах верхних дыхательных путей, возникает навязчивый непродуктивный кашель.

Наиболее часто воспаление возникает в верхнечелюстной пазухе. Этому способствуют особенности строения выводного соустья пазухи — оно относительно узкое и расположено в верхней части её медиальной стенки. Острое воспаление клеток решетчатого лабиринта, как правило, сочетается с воспалением верхнечелюстной пазухи.

Ведущую роль в возникновении острого бактериального синусита играют *S. pneumoniae* и

H. influenzae (примерно у 70% больных), гораздо реже выделяют *M. catarrhalis* (примерно у 2–10%), *S. aureus* и неспорообразующие анаэробы [3, 4, 12].

Эпидемиологическая ситуация на рубеже XX–XXI веков характеризуется увеличивающейся значимостью респираторных возбудителей с внутриклеточной локализацией, нарастанием резистентности микроорганизмов к β -лактамам антибиотикам, увеличением количества штаммов микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы, а также распространенности сенсibilизации пациентов к производным пенициллина [2, 16].

Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют о возрастании роли внутриклеточных патогенов (хламидии, микоплазмы, легионеллы) в этиологии воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. С помощью реакции микроиммунофлюоресценции (МИФ), иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфицированность хламидиями выявлена у 26,3% больных синуситом: *S. pneumoniae* — у 92,3%, *S. trachomatis* — у 7,7% [2]. При исследовании смывов из пазух с помощью ПЦР установлено наличие видоспецифических антигенов *S. pneumoniae* (наиболее часто), *S. psittaci*, *U. urealyticum* и *M. pneumoniae* [3]. Удельный вес хламидий в риноцитограммах больных острым синуситом составляет 12,4–39% [3, 13].

Идентифицировать атипичных возбудителей достаточно сложно. В настоящее время серологические и молекулярно-биологические методы исследования редко применяют в амбулаторной практике из-за их трудоемкости, высокой стоимости.

Этиотропное лечение занимает основное место в терапии больных острым бактериальным синуситом. Главная задача терапии — эрадикация возбудителя и восстановление стерильности ОНП. Проблема выбора оптимального антибиотика и схемы терапии остается актуальной в современной отоларингологии. Ее острота обусловлена наибольшей частотой обращаемости за медицинской помощью амбулаторных больных по поводу синуситов, изменением спектра микрофлоры, колонизирующей полость носа и ОНП, и биологических свойств возбудителей на фоне выраженной локально-системной недостаточности [3, 4, 8].

Основными показаниями к назначению антибактериальной терапии больным синуситом являются:

- нарушение носового дыхания, наличие слизисто-гнойного отделяемого в течение 10–14 дней после начала ОРВИ;
- сохранение в течение 10–14 дней от начала ОРВИ изменений в пазухах — выпот в синусах или утолщение их слизистой оболочки (по результатам рентгенологического или ультразвукового исследования);
- наличие боли или чувства давления в области пазух;
- сохранение лихорадки, не обусловленной другими причинами.

Выбор антибиотика для стартовой эмпирической терапии определяется степенью тяжести течения патологического процесса, спектром антибактериальной активности препарата, механизмом действия, кратностью введения, наличием оптимального профиля безопасности. Фармакокинетика антибактериального препарата должна обеспечивать накопление его в инфицированных тканях в концентрации, достаточной для подавления этиологически значимых возбудителей [4, 5, 12, 15, 17].

Современные макролиды отвечают вышеуказанным требованиям, а также обладают рядом неантибактериальных эффектов, что расширяет показания к их применению для лечения больных внегоспитальными респираторными инфекциями [5, 11, 12, 14, 16]:

- угнетение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов,
- уменьшение интенсивности оксидативного стресса,
- угнетение хемотаксиса и адгезии нейтрофилов,
- повышение эффективности фагоцитоза,
- торможение эозинофильного воспаления,
- усиление мукоцилиарного транспорта,
- уменьшение секреции слизи бокаловидными клетками,
- снижение бронхиальной гиперреактивности (уменьшение высвобождения эндотелина-1, антихолинергическое действие).

«Атипичные» микроорганизмы обладают природной резистентностью к β -лактамам антибиотикам [4, 12, 19]. Неэффективность этой группы антибиотиков на внутриклеточную флору обусловлена особенностью их механизма действия. Для реализации антибактериального эффекта β -лактамы связываются с ферментами транс- и карбоксипептидазами, получившими название пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), локализованными в основном компоненте клеточной стенки — пептидогликане. У *M. pneumoniae* нет «мишени» для воздействия β -лактамов из-за отсутствия у патогена ригидной клеточной стенки.

У хламидии — облигатного внутриклеточного паразита, клеточная стенка по строению сходна со стенкой грамотрицательных бактерий, однако лишена пептидогликана — «мишени» для действия β -лактамов. У хламидии вне клетки макроорганизма метаболические функции сведены до минимума — она не способна синтезировать высокоэнергетические соединения и обеспечивать собственные энергетические потребности («энергетический паразит»). Жизненный цикл хламидии заключается в образовании 2 основных форм — элементарного и ретикулярного тельца и обычно завершается в течение 40–72 ч [2, 12]. Ретикулярное тельце является репродуктивной внутриклеточной формой, вызывающей повреждение клеток макроорганизма.

Препараты β -лактамов ряда не только не имеют антибактериального влияния на хламидии,

но и способствуют их преобразованию в L-формы, что за несколько месяцев формирует их резистентность даже к этиотропной терапии.

Исходя из спектра основных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и в этиологическую значимость атипичных микроорганизмов, в качестве стартового антибиотика для лечения больных риносинуситом часто применяют азитромицин, эффективность которого доказана результатами многих клинических исследований [5, 12, 14, 16].

Важной особенностью этого препарата является уникальная тканевая фармакокинетика. Благодаря освобождению азитромицина из фагоцитов при их деструкции концентрация в очаге инфекции быстро возрастает, превышая на 24–36% таковую в интактных тканях. По длительности поддержания в тканях эффективных концентраций азитромицин превосходит все другие антибиотики, в том числе и фторхинолоны [14]. Это имеет исключительное значение для лечения больных инфекционными заболеваниями, вызванными внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*). Длительный период полувыведения (до 67 ч) позволяет сократить продолжительность антибактериального лечения [11, 12, 16].

И.П. Фомина и соавторы [14] изучали динамику накопления азитромицина в придаточных пазухах носа у взрослых больных синуситом при приеме антибиотика в дозе 500 мг внутрь 1 раз в сутки в первый день и в дозе 250 мг 1 раз в сутки в течение 4 последующих дней. Азитромицин обнаруживали в концентрации 1,34 мкг/мл на 2 день и в концентрации 2,33 мкг/мл — на 6. Эффективная концентрация азитромицина, значительно превышающая уровни его МПК для выделяемых возбудителей, сохранялась в слизистой оболочке синусов и экссудате в течение 96 ч после однократного приема 500 мг препарата.

Основная стратегия лечения больных синуситом, связанным с мукоцилиарной дисфункцией, основывается на улучшении вентиляции и дренажа околоносовых синусов. Важное значение в лечении таких пациентов имеет мукорегуляторная терапия [1, 6, 18]. Необходимо учитывать и тот факт, что антибактериальная терапия повышает вязкость мокроты вследствие высвобождения ДНК из-за лизиса микробных тел и лейкоцитов, препятствуя проникновению антибиотика в слизистую оболочку и носовой секрет [19].

Эффективным мукорегуляторным препаратом является амброксол, что обусловлено многофакторным механизмом его действия. Амброксол является метаболитом бромгексина и обладает более выраженным муколитическим эффектом, связанным с деполимеризацией мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон. При этом важно, что разжижение вязкого секрета практически не сопровождается увеличением его количества. Амброксол восстанавливает эффективный мукоци-

лиарный клиренс и уменьшает интенсивность кашля [6, 18, 19]. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства препарата обусловлены его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и метаболизм арахидоновой кислоты в очаге воспаления, а также ингибированием выделения медиаторов, участвующих в аллергическом воспалении. Амброксол обладает иммуномодулирующим действием, способствующим усилению местного иммунитета. Он повышает продукцию sIgA и угнетает выработку медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли), а также стимулирует активность макрофагов. В опытах *in vitro* доказано ингибирующее действие амброксола на хемотаксис нейтрофилов. Кроме того, амброксол увеличивает скорость пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови, повышает их концентрацию в очаге инфекции, а не в плазме крови [19].

Известно, что сурфактантоподобное вещество, содержащее фосфолипиды, может продуцироваться слизистой оболочкой носа. В этом случае субстанция, подобная по строению сурфактанту легких (внеклеточный слой поверхностно-активных веществ), может препятствовать трансудации плазмы в полость носа, поддерживать стабильность соустьев ОНП, способствовать элиминации бактерий, уменьшать вязкость секрета, облегчать работу системы мукоцилиарного клиренса. Амброксол является селективным стимулятором образования эндогенного сурфактанта — блокирует фосфолипазу A₂, которая обеспечивает катаболизм липидов сурфактанта [10, 19].

Цель исследования — определение эффективности и безопасности азитромицина (Сумамед, Плива, Хорватия) и его сочетания с амброксолом (Лазолван, Берингер Ингельхайм, Германия) в лечении больных острым бактериальным синуситом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось на амбулаторном лечении 49 больных в возрасте от 19 до 57 лет с легкой и среднетяжелой формой острого бактериального синусита: верхнечелюстной и этмоидальной — у 32 (65,3%) больных и верхнечелюстной — у 17 (34,7%), односторонний — у 21 (42,9%), двухсторонний — у 28 (57,1% больных). Мужчин было 35 (71,4%), женщин — 14 (28,6%).

Диагноз острого синусита верифицировали с учетом жалоб больного (головная боль и боль в проекции синуса, лихорадка, общее недомогание, заложенность носа, выделения из носа слизистого или слизисто-гнойного характера), данных анамнеза и характерной риноскопической картины (гиперемия слизистой оболочки носа на стороне пораженной пазухи, отек передних отделов средней носовой раковины, симптом, так называемой, гнойной дорожки, расположенной соответственно отверстиям пазух — в среднем или верхнем носовом ходе) и результатов рентгенологического исследования околоносовых пазух.

Всем больным назначали стандартную терапию блокатором H₁-гистаминовых рецепторов II поколения, деконгестантом (α₂-адреномиметик — ксилометазолин) и поляризованным светом с помощью аппарата «Биоптрон» на область носа, пазух носа и среднюю треть грудины.

Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от терапии. У больных основной группы (n=29) стандартную терапию сочетали с пероральным приемом азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней и амброксола в дозе 30 мг 3 раза в сутки. Пациенты контрольной группы (n=20) стандартную терапию сочетали только с азитромицином по аналогичной схеме. Группы были сопоставимы (p>0,05) по полу, возрасту и частоте основных клинических проявлений заболевания. У всех больных основной и контрольной групп на основании данных клинического и эндоскопического обследования оценивали эффективность лечения на 3-й и 5-й день.

Для определения достоверности различий между группами использовали метод углового преобразования Фишера — φ-критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика основных показателей у больных острым бактериальным синуситом представлена в таблице.

Как следует из данных таблицы, у пациентов обеих групп позитивная динамика лечения была различной выраженности. На 3-й день терапии улучшение общего состояния отметили у 55,0% больных контрольной группы, уменьшение количества отделяемого из носовой полости — у 50,0%, гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин — у 30,0%, количества экссудата в среднем носовом ходе с преобладанием серозного компонента — 45,0%, интенсивности кашля — у 50,0% и восстановление носового дыхания — у 15,0% больных.

У больных основной группы, в сравнении с контрольной, выявили достоверно более значимый терапевтический эффект: улучшение общего состояния — у 86,2% (p<0,001), уменьшение кашля — у 72,4% (p<0,05), количества выделений из полости носа — у 75,9% (p<0,05), гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин — у 55,1% (p<0,05), количества экссудата в среднем носовом ходе — у 69,0% (p<0,05) и восстановление носового дыхания — у 41,4% (p<0,001). Кроме того, у пациентов этой группы отметили тенденцию (p>0,05) к более выраженному клиническому эффекту в отношении нормализации температуры тела — у 93,1%.

На 5-е сутки у больных контрольной группы выявили статистически значимую положительную динамику исследуемых параметров: улучшение общего состояния и уменьшение кашля — у 75,0% пациентов, уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин — у 55,0%, количества экссудата в среднем носовом

Таблиця

Динамика основных показателей у больных острым бактериальным синуситом в процессе лечения

Показатель	День лечения									
	3-й					5-й				
	Группа больных									
	основная (n=29)		контрольная (n=20)		p	основная (n=29)		контрольная (n=20)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%		Абс. число	%	Абс. число	%	
Улучшение общего состояния	25	86,2	11	55,0	<0,001	28	96,6	15	75,0	<0,05
Нормализация температуры тела	27	93,1	18	90,0	>0,05	29	100	19	95,0	>0,05
Уменьшение интенсивности кашля	21	72,4	10	50,0	<0,05	28	96,6	15	75,0	<0,05
Уменьшение количества слизистых или слизисто-гнойных выделений из носовой полости	22	75,9	10	50,0	<0,05	24	82,7	15	75,0	>0,05
Прекращение боли или чувства давления в проекции синусов	25	86,2	18	90,0	>0,05	29	100	19	95,0	>0,05
Восстановление носового дыхания	12	41,4	3	15,0	<0,001	24	82,7	11	55,0	<0,05
Уменьшение выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин	16	55,1	6	30,0	<0,05	23	79,3	11	55,0	<0,05
Уменьшение количества экссудата в среднем носовом ходе с преобладанием серозного компонента	20	69,0	9	45,0	<0,05	26	89,6	12	60,0	<0,001

ходе — у 60,0%, устранения заложенности носа — у 55,0%.

У больных основной группы на 5-е сутки лечения отметили достоверно более выраженную положительную динамику по сравнению с таковой контрольной группы: улучшение общего состояния и уменьшение кашля — у 96,6% пациентов ($p<0,05$), восстановление носового дыхания — у 82,7% ($p<0,05$), уменьшение гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин — у 79,3% ($p<0,05$) и уменьшение количества экссудата в среднем носовом ходе — у 89,6% ($p<0,001$). У больных этой группы выявили тенденцию ($p>0,05$) к более выраженному клиническому эффекту в отношении нормализации температуры тела и прекращения болевого синдрома — у всех больных, а также уменьшения количества отделяемого из носовой полости — у 82,7%.

При сравнении выраженности эффекта на 5-й день лечения с таковым на 3-й обращает внимание, что у достоверно большего количества больных основной группы уменьшились интенсивность кашля, гиперемия и отек слизистой оболочки носовых раковин ($p<0,05$), восстановились носовое дыхание ($p<0,001$). В контрольной группе больных достоверная динамика была у большего количества показателей, а именно: улучшение общего состояния ($p<0,05$), уменьшение интенсивности кашля ($p<0,05$) и количества выделений из носа ($p<0,05$), восстановление носового дыхания ($p<0,001$) и уменьшение выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин

($p<0,05$). Это свидетельствует о более быстром улучшении клинической картины у больных, получавших дополнительно амброксол по сравнению с пациентами принимавшими только азитромицин.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о синергическом эффекте азитромицина с амброксолом в лечении пациентов с острым бактериальным синуситом, что способствует сокращению сроков выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю.* (2000) Мукоактивная терапия в лечении детей с острыми и хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух, негнойными заболеваниями среднего уха. В кн.: IX з'їзд отоларингологів України, Київ, с. 181–183.
2. *Диденко В.И., Гусаков А.Д., Коляда Н.А.* (2004) Хламидийная инфекция при хронических воспалительных заболеваниях и околоносовых пазух. Журн. вушних, носових і горлових хвороб, 5: 18–19.
3. *Журавлєв А.С., Сидоренко Н.М.* (2004) Структура етіологічного фактору у виникненні запальних захворювань біляносових пазух. Журн. вушних, носових і горлових хвороб, 5: 20.
4. *Заболотный Д.И., Яремчук С.Э.* (2003) Место амоксиклава при антибиотикотерапии инфекционных воспалительных заболеваний ЛОР-органов, Киев, 28 с.
5. *Карпов О.И.* (1999) Клиническая и экономическая эффективность коротких курсов азитромицина при остром синусите. Антибиотики и химиотерапия, 44(10): 28–32.
6. *Митин Ю.В., Криничко Л.Р.* (2004) Мукомодификаторы в лечении ринитов. Журн. вушних, носових і горлових хвороб, 5: 31–33.

7. Пальчун В.Т., Крюков А.И. (1997) Отоларингология, 4: 135–141.
8. Пискунов С.З. (1995) Актуальные проблемы ринологии и пути их решения. Российская ринология, 3–4: 6–12.
9. Плаксивый О.Г. (1997) Стан колонізаційної резистентності слизової оболонки навколоносових пазух при хронічних гнійних синуситах. Журн. вушних, носових і горлових хвороб, 3: 1–5.
10. Плужников М.С., Рязанцев С.В. (1989) Роль верхних дыхательных путей в физиологии и патологии бронхолегочной системы. В кн.: Н.Р. Палеев (ред.) Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Медицина, Москва, Т. 1, с. 101–111.
11. Сидоренко С.В. (2002) Азитромицин и другие макролидные антибиотики. Клиническая антибиотикотерапия, 1: 11–14.
12. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. и др. (2001) Антибактериальная терапия синусита. Метод. рекомендации для клиницистов. Смоленск, 23 с.
13. Филатов С.В. (2004) Особенности диагностики, клиники и лечения инфекционно-аллергических ринитов. Журн. вушних, носових і горлових хвороб, 5: 52–56.
14. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Юдин С.М. (1996) Азитромицин (сумамед) в лечении дыхательных путей. Антибиотики и химиотерапия, 41(2): 52–61.
15. Шендеров Б.А. (1990) Колонизационная резистентность и антимикробные препараты. В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Антибиотики и колонизационная резистентность. Вып. 19, с. 5–15.
16. Яковлев С.В., Ухин С.А. (2003) Азитромицин: основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Антибиотики и химиотерапия, 2(48): 22–27.
17. Bachert C. et al. (2003) Современная диагностика и лечение синусита и полиноза носа. Allergy, 58: 176–191.
18. Golusinski W., Szmeja Z., Szyfter W. et al. (1996) The use of mucolytic preparations (Mycosolvan) in nasal and paranasal sinuser in children. Otolaryngol. Pol., 50(6): 599–606.
19. Neria J.P., Rubi E.G. (1992) Response to the combination of ambroxol/amoxicillin versus amoxicillin alone in patients with acute respiratory infections. Comparative study of antibiotic levels in bronchial mucus and plasma. Compend. Invest. Clin. Lat. Am., 12(1): 5–10.