

Применение рокситромицина

В ТЕРАПИИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТОВ

А.А. КРИВОПАЛОВ, А.П. СМІРНОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Информация об авторах:

Кривопалов Александр Александрович – д.м.н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха,

горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: krivopalov@list.ru
Смирнов Артем Павлович – клинический ординатор Федерального государственного

бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (812) 316-22-56

РЕЗЮМЕ

Бактериальный риносинусит является одной из наиболее частых патологий ЛОР-органов с наблюдающейся тенденцией к росту согласно эпидемиологическим исследованиям. Риносинуситы значительно снижают качество жизни пациентов и при отсутствии своевременного лечения могут приводить к тяжелым осложнениям. Эффективными препаратами в лечении риносинуситов являются антибиотики группы макролидов. Из современных макролидов хорошо себя зарекомендовал рокситромицин (Эспарокси®). В статье дана характеристика этого препарата, отражено высокое качество эффективности и безопасности в лечении бактериальных риносинуситов с учетом опыта российских и зарубежных авторов.

Ключевые слова: бактериальный риносинусит, антибактериальная терапия, рокситромицин, Эспарокси®

Для цитирования: Кривопалов А.А., Смирнов А.П. Применение рокситромицина в терапии острых бактериальных риносинуситов. *Медицинский совет*. 2018; 21: 61-65. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of roxithromycin

IN THE TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL RHINOSINUSITIS

Alexander A. KRIVOPALOV, Artem P. SMIRNOV

Federal State Budgetary Institution of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 9 Bronnitskaya, St. Petersburg, Russia, 190013

Author credentials:

Krivopalov Alexander Alexandrovich – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of

Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56; e-mail: krivopalov@list.ru
Smirnov Artem Pavlovich – Clinical Intern, Federal State Budgetary Institution of

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: +7 (812) 316-22-56

ABSTRACT

According to epidemiological studies, bacterial rhinosinusitis is one of the most common pathologies of ENT-organs on an upward trend. Rhinosinusitis significantly reduces the patient's quality of life and, in the absence of timely treatment, can lead to serious complications. Macrolide antibiotics are effective drugs in the treatment of rhinosinusitis. Roxithromycin (Esparoxy), one of modern macrolides, showed good results. The article provides characteristics of this drug, reflects the high quality of efficacy and safety in the treatment of bacterial rhinosinusitis, with due regard to the experience of the Russian and foreign authors.

Keywords: bacterial rhinosinusitis, antibacterial therapy, roxithromycin, Esparoxy®

For citing: Krivopalov A.A., Smirnov A.P. The use of roxithromycin in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Meditsinsky Sovet*. 2018; 21: 61-65. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-61-65>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух (ОНП) относятся к наиболее часто встречающейся патологии верхних дыхательных путей. По данным многих авторов, они составляют 25–30% стационарной ЛОР-патологии. До 5% населения Средней Европы страдает риносинуситом [1]. В России регистрируется свыше 10 млн случаев риносинусита в течение года. Взрослые обычно переносят 2–3 эпизода острого бактериального риносинусита (ОБРС), с увеличением заболеваемости в осенне-зимний период [2]. Согласно Европейскому согласительному документу по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS 2012), заболеваемость ОРС достигает 15% популяции [3]. Анализ статистических отчетов по распространенности отдельных нозологических форм ЛОР-заболеваний показал, что за период с 2009 по 2014 г. заболеваемость острыми риносинуситами увеличилась более чем в 2 раза: с 9,1 до 19,3 (на 1000 населения) [4].

Острый риносинусит – это воспаление носа и околоносовых пазух, которое определяется как внезапное появление двух или более симптомов: первый – затрудненное носовое дыхание с выделениями из носа, а второй – боль/давление в области лица или снижение обоняния. К дополнительным относят эндоскопические признаки: слизисто-гнойное отделяемое преимущественно в среднем носовом ходе, отек в среднем носовом ходе, изменения при проведении компьютерной томографии [1, 5].

По клинической картине выделяют острый вирусный риносинусит, которым практически всегда сопровождается острая респираторная вирусная инфекция. Продолжительность симптомов при этом менее 10 дней. Если симптомы риносинусита усиливаются после 5 дней заболевания либо сохраняются после 10 дней, то говорят об остром поствирусном риносинусите. Приблизительно у 2% этих пациентов развивается острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Его возникновение можно заподозрить при ухудшении после исходно более легкой фазы заболевания при наличии гнойных выделений в полости носа (больше с одной стороны), выраженной лицевой боли (также обычно односторонней), подъеме температуры тела выше 38 °С, а также повышении СОЭ и С-реактивного белка в анализе крови [1, 3].

В соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA), выделяют 3 критерия ОБРС: длительность заболевания более 10 дней, наличие «второй волны» симптомов после незначительного улучшения, начало с тяжелых симптомов (лихорадка > 39 °С в сочетании с гнойными выделениями из носа). Для постановки диагноза достаточно одного из этих критериев [1, 6].

В развитии ОБРС значительную роль играет микрофлора респираторного эпителия. При культуральном исследовании микрофлоры верхнечелюстной пазухи обнаруживают прежде всего бактерии – *S. pneumoniae* (30–66%), *H. influenzae* (20–30%) и *M. catarrhalis* (12–28%). Реже в качестве этиологических агентов выступают *S. pyogenes*, *Streptococcus* spp., *S. aureus*, анаэробы и др. [7]. По данным Коленчуковой О.А. (2017), при исследова-

нии количественного состава микрофлоры слизистой оболочки носа при ОБРС было обнаружено значительное преобладание микроорганизмов, принадлежащих к родам *Staphylococcus* и *Streptococcus*, и в частности *S. pneumoniae*. В 50% при ОБРС были выделены монокультуры стафилококков (*S. aureus*), в остальных случаях микроорганизмы формировали ассоциации. Установлены поликомпонентные ассоциации (от 2 до 5), с преобладанием 2- и 3-компонентных – 21% (*S. aureus*, *S. epidermidis*) и 15% (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*) [8].

Вышеперечисленные данные говорят о значительной роли пневмококка в развитии ОБРС, что играет важную роль при подборе антибактериальной терапии. По данным исследования PROTEKT, устойчивость пневмококков к пенициллину и цефалоспорином 2–3 поколений составила в среднем 36,2% (с колебаниями от 3,9% до 81,0%), к макролидам – 30% (с колебаниями от 5% до 60%) [9]. В России, по данным многоцентрового исследования ПеГАС, доля устойчивых штаммов к пенициллину достигает 11,3%, к макролидам не превышает 8,2% [10]. Это говорит о том, что в России ситуация по антибиотикорезистентности более благоприятная, что создает широкие возможности по применению антибиотикотерапии.

ОБРС сопровождается достаточно серьезными клиническими проявлениями и при отсутствии должного лечения приводит к тяжелым осложнениям. Осложнения достаточно редки, чаще встречаются у детей, чем у взрослых, и могут быть опасны для жизни. ОБРС может распространяться из околоносовых пазух и полости носа контактным или гематогенным путем. Чаще всего встречаются интракраниальные (менингоэнцефалиты, абсцессы, тромбоз кавернозного синуса и др.) и орбитальные (в соответствии с классификацией Chandler) осложнения [11].

Для предотвращения осложнений и контроля заболевания необходимо проводить рациональную терапию. С позиций доказательной медицины уровень доказательности 1а и класс рекомендаций А имеют следующие методы лечения: назначение антибиотиков, добавление ингаляционных или системных глюкокортикостероидов к антибиотикам, промывание носа и околоносовых пазух изотоническими растворами [12]. В настоящий момент с учетом антибиотикорезистентности и этиологического фактора наиболее перспективными препаратами для лечения ОБРС являются амоксициллин, макролиды и респираторные фторхинолоны [13]. В США антибиотики получают 84,8% больных ОРС, причем чаще других врачи назначают макролиды [14].

Макролидные антибиотики становятся препаратами выбора при непереносимости ЛС пенициллинового ряда, когда в силу возможной перекрестной аллергии нельзя назначать и цефалоспорины, или при предшествующем приеме β-лактамов. Макролиды следует назначить в случае наличия в анамнезе анафилактических реакций на бета-лактамы препараты или подтвержденной аллергии на цефалоспорины II–III поколений. По клинической эффективности и бактериологическому показателю эрадикации возбудителя макролиды при ОБРС не уступают бета-лактамам. К достоинствам макролидов можно отне-

сти их способность создавать очень высокие тканевые концентрации в ОНП, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Способность макролидных антибиотиков действовать на внутриклеточно расположенные бактерии может сыграть важную роль при персистенции гемофильной палочки внутри клеток дыхательного эпителия и макрофагов [15].

Наиболее хорошо себя зарекомендовал макролидный антибиотик рокситромицин – первый полусинтетический 14-членный макролид третьего поколения, разработанный фармацевтической компанией Hoechst Uclaf. В настоящее время оригинальный препарат рокситромицина зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Эспарокси® и применяется с 2010 г. в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 150 мг (№ ЛСР-010986/09 от 31.12.09) [16].

Структурные особенности рокситромицина придают ему более высокую кислотоустойчивость, улучшенные фармакокинетические и микробиологические параметры. Как и все макролиды, рокситромицин реализует свое антибактериальное действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка, подавляет реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью. Хотя его аффинитет к участку связывания меньше, чем у эритромицина, более высокая концентрация в тканях, а также

улучшенная биодоступность позволяют рокситромицину проявлять выраженный антибактериальный эффект [17].

Рокситромицин (Эспарокси®) по сравнению с другими макролидами имеет более высокую биодоступность при приеме внутрь, более устойчив к действию соляной кислоты, лучше и быстрее всасывается в ЖКТ. Пища не влияет на полноту абсорбции рокситромицина, но, как правило, замедляет ее скорость. Это одно из преимуществ рокситромицина перед другими макролидами, например азитромицином, который следует принимать только натощак, т.к. пища уменьшает степень его адсорбции почти в два раза [18].

Рокситромицин показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении острого и рецидивирующего синусита с лучшей переносимостью по сравнению с амоксициллином/клавуланатом. В открытом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 60 пациентов с острым и рецидивирующим синуситом, бактериологическая и клиническая эффективность рокситромицина 150 мг дважды в день сравнивалась с амоксициллином/клавуланатом 625 мг трижды в день. Пункции верхнечелюстных пазух выполнены 52 (83,3%) пациентам. Микроорганизмы получены в 96% случаев, причем все были чувствительны к рокситромицину и амоксициллину/клавуланату. Клиническая эффективность составила 93,1% у пациентов, получавших рокситромицин, и 88,8% у получавших амоксициллин/клаву-

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ



ЭСПА-НАЦ®

Отхаркивающее муколитическое средство для лечения кашля

- Тройное действие: муколитическое, антиоксидантное, противовоспалительное
- Детям с 2 лет¹
- Всего 1 пакетик в день²





ЭСПАРОКСИ®

Лечение инфекций верхних и нижних дыхательных путей

- Широкий спектр действия
- Активен в отношении «атипичных» возбудителей



ЭВКАБАЛ®

Отхаркивающие муколитические препараты с противовоспалительным действием для лечения кашля

- Комплексный подход к лечению кашля: изнутри³ и снаружи⁴
- Растительное происхождение активных компонентов

¹ дозировка 200 мг;
² дозировка 600 мг;
³ сироп на основе тимьяна и чабреца можно применять с 1 года;
⁴ средство для наружного применения на основе масел хвой сосны и листьев эвкалипта: с 2 месяцев ванны и растирания, с 5 лет паровые ингаляции

Представительство фирмы «Эспарма ГмБХ» в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma-gmbh.ru



Иновации для качества жизни

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

ланат. Переносимость была значительно лучше в группе рокситромицина: 3,4% больных имели легкие побочные эффекты со стороны ЖКТ. Нежелательные явления в группе амоксициллина/клавуланата зарегистрированы у 25,9% пациентов ($p < 0,05$). Таким образом, рокситромицин продемонстрировал клиническую и бактериологическую эффективность, аналогичную амоксициллину/клавуланату, но с лучшей переносимостью для лечения острого и рецидивирующего синусита [19]. В исследовании Mira и Benazzo (2001) были получены схожие результаты (эффективность лечения рокситромицином составила 82%, амоксициллином/клавуланатом – 78%), но при этом преимущество назначения рокситромицина в данном случае являлась возможность однократного приема, а также меньшие затраты на лечение [20].

В крупном международном исследовании Marsac et al. (1992) с участием 40 тыс. пациентов терапия рокситромицином продолжительностью от 7 до 14 дней сопровождалась клиническим эффектом более чем для 95% больных с инфекциями верхних (в т. ч. ОБРС) и нижних отделов дыхательных путей (выздоровление или улучшение). При этом частота отмеченных нежелательных явлений не превышала 4% [21].

В двойном слепом рандомизированном исследовании Wallwork, Coman et al. (2006) 64 пациента с хроническим риносинуситом получали 150 мг рокситромицина или плацебо в течение 3 месяцев. Результаты исследования оценивались на основании опросника SNOT-20, пикового назального инспираторного потока, обонятельной функции и др. В группе, принимавшей рокситромицин, были отмечены статистически значимые улучшения, у группы плацебо улучшения каких-либо результатов не отмечалось [22].

В исследовании Ерохина А.И., Гостева М.С. (2010) доказана эффективность рокситромицина в отношении одонтогенных синуситов [23]. В многоцентровом двойном слепом исследовании Deffez et al. (1992) рокситромицин оказался сопоставим по клинической эффективности с эритромицином в лечении орофарингеальных инфекций (94% и 91% соответственно) [24]. Также рокситромицин показал свою эффективность в эрадикации бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), не уступающую по эффективности амоксициллину/клавуланату [25]. Рокситромицин был сопоставим по клинической эффек-

тивности с доксициклином (81% и 80% соответственно) при обострении хронических заболеваний дыхательных путей [26]. Несмотря на невысокую активность рокситромицина в отношении *H. influenzae in vitro*, его клиническая эффективность у пациентов с респираторными инфекциями, вызванными данным микроорганизмом, составляет, по данным метаанализа нескольких контролируемых исследований, около 80% [27].

Рокситромицин обладает высоким профилем безопасности и отличается наилучшей переносимостью среди макролидов, что является одним из важнейших его достоинств. Нежелательные лекарственные реакции развиваются только у 3–4% пациентов. Улучшенная переносимость рокситромицина, по сравнению с эритромицином, безусловно, связана со значительно менее выраженным влиянием на кишечную флору и моторику ЖКТ [28]. В крупном клиническом исследовании Czeizel et al. (2000) не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при использовании рокситромицина беременными, тогда как применение олеандомицина ассоциировалось с трехкратным повышением риска рождения незрелого плода [29].

В то же время рокситромицин безопасен и эффективен в педиатрической практике. В многоцентровом международном исследовании, в которое было включено 205 детей в возрасте от 2 мес. до 14 лет с респираторными инфекциями, рокситромицин при применении в дозе от 2,5 до 5,0 мг/кг/сут (в 2 приема) в среднем в течение 8–9 дней вызывал клиническое излечение у 89% детей [30].

Изменение лактонного кольца привело к появлению существенных отличий рокситромицина от более «старых» макролидов: это расширение спектра антибактериальной активности (за счет *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. и других грамотрицательных палочек, риккетсий), лучшие кислотоустойчивость и биодоступность, создание более высоких концентраций в клетках и увеличение продолжительности периода полувыведения [31].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что рокситромицин (Эспарокси®) играет значительную роль в лечении бактериальных риносинуситов, обладает высоким профилем эффективности и безопасности и может, и должен широко использоваться оториноларингологами и врачами других специальностей.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кривопапов А.А. Определения, классификация, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). *Рос. ринология*. 2016;24(2):39–45. [Krivopalov A.A. Definitions, classifications, etiology and epidemiology of rhinosinusitis (literature review). *Ros. Rinologia*. 2016; 24 (2): 39–45.] (In Russ).
- Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. 2013. [Ryazantsev S.V. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis: Methodological guidelines. 2013.] (In Russ).
- Fokkens W.J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1–12.
- Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Корнеев А.А., Щербук А.Ю., Артюшкин С.А., Вахрушев С.Г. Эпидемиологические и демографические особенности внутричерепных ото- и риносинусогенных гнойно-воспалительных осложнений в Российской Федерации. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(2):36–42. [Krivopalov A.A., Yanov Yu.K., Korneev A.A., Scherbuk A.Yu., Artyushkin S.A., Vakhruшев S.G. Epidemiological and demographic features of intracranial oto-and rhinosinusogenic purulent-inflammatory complications in the Russian Federation. *Vestn. Khirurgii Im. I.I. Grekova*. 2016; 175 (2): 36–42.] (In Russ).
- Денисов И.Н. Острый риносинусит: клинические рекомендации. 2014. [Denisov I.N. Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. 2014.] (In Russ).
- Chow A.W. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(8):e72–e112.
- Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007. [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk. 2007.] (In Russ).
- Колечукова О.А. Характеристика микробиоценоза слизистой оболочки носа при остром

- бактериальном риносинусите. *Вестн. оторинолар.* 2017;82(5):28-31. [Kolenchukova O.A. Characteristics of the nasal mucosa microbiocenosis in acute bacterial rhinosinusitis. *Vestn. Otorinol.* 2017; 82 (5): 28-31.] (In Russ).
9. Felmigham D., Reinert R.R., Hirakata Y., et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(Suppl. S1):25-37.
 10. Козлов Р.С. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(4):329–341. [Kozlov R.S. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2010; 12 (4): 329–341.] (In Russ).
 11. Кривопалов А.А., Артюшкин С.А., Тузиков Н.А. Лечение риносинусогенных воспалительных внутричерепных осложнений в условиях многопрофильного стационара. *Рос. оторинолар.* 2014;5(72):29-34. [Krivopalov A.A., Artyushkin S.A., Tuzikov N.A. Treatment of rhinosinusogenic inflammatory intracranial complications in multidisciplinary hospital settings. *Ros. Otorinol.* 2014; 5 (72): 29-34.] (In Russ).
 12. Лопатин А.С. Острый риносинусит: клинические рекомендации. Российское общество ринологов. М., 2017. [Lopatin A.S. Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Russian Society of Rhinologists. M. 2017.] (In Russ).
 13. Яковлев С. В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год. *Справочник поликлинического врача.* 2017;1:6-53. [Yakovlev S. V., et al. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian clinical guidelines. 2016. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2017; 1: 6-53.] (In Russ).
 14. Benninger M.S., Holy C.E., Trask D.K. Acute Rhinosinusitis: Prescription Patterns in a Real-World Setting. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:957–962.
 15. Справочник по антимикробной терапии. Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Вып. 2. Смоленск: MAXMAX, 2010. [Antimicrobial therapy reference. Under the editorship of R.S. Kozlov, A.V. Dehnich. Issue 2. Smolensk: MAKHMAH, 2010.] (In Russ).
 16. Электронный доступ от 20.09.2018: [Electronic access dated September 20, 2018: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=22c016c9-8749-4602-9933-ba80f52a1df8&t]. (In Russ).
 17. Страчунский Л.С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. Т. 304. [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich. 1998. T. 304.] (In Russ).
 18. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 51–60.
 19. Chatzimanolis E., Marsan N., Lefatzis D., et al. Comparison of roxithromycin with co-amoxiclav in patients with sinusitis. *J. Antimicrob Chemother.* 1998;41(suppl. B):81–4.
 20. Mira E., Benazzo M. A multicenter study on the clinical efficacy and safety of roxithromycin in the treatment of ear-nose-throat infections: comparison with amoxycillin/clavulanic acid. *J Chemother.* 2001 Dec;13(6):621-7.
 21. Marsac J.H. An international clinical trial on the efficacy and safety of roxithromycin in 40,000 patients with acute community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15(suppl. 4):81S–84S.
 22. Wallwork B. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope.* 2006;116(2):189-193.
 23. Ерохин А.И., Гостев М.С. Противомикробный препарат Эспарокси и его применение в стоматологической практике. *Клиническая практика.* 2010; С. 15. [Erokhin A.I., Gostev M.S. Antimicrobial drug Esparoxoy and its use in dental practice. *Klinicheskaya Praktika.* 2010; P. 15.] (In Russ).
 24. Deffez J.P., Sheimberg A., Rezvani Y. Multicenter double-blind study of the efficacy and tolerance of roxithromycin versus erythromycin ethylsuccinate in acute orodental infection in adults. *Diagn Microbiol. Infect. Dis.* 1992;15:133S–37S.
 25. Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: clinical and pathogenetic implications. *Clinical infectious diseases.* 2006;43(11):1398-1406.
 26. De Vlieger A., Druart M., Puttemans M. Roxithromycin versus doxycycline in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15(suppl. 4):123S–127S.
 27. Cooper B.C., Mullins P.R., Jones M.R., et al. Clinical efficacy of roxithromycin in the treatment of adults with upper and lower respiratory tract infection due to *Haemophilus influenzae*. A meta-analysis of 12 clinical studies. *Drug Invest.* 1994;7:299-314.
 28. Жаркова Л.П. Место рокситромицина в лечении инфекций дыхательных путей. *Фарматека.* 2013;4. [Zharkova L.P. Roxithromycin in the treatment of respiratory tract infections. *Pharmateca.* 2013; 4.] (In Russ).
 29. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obste. Gynecol. Scand.* 2000;79:234–37.
 30. Bazet M.C., Blanc F., Chumdermpadetsuk S., et al. Roxithromycin in the treatment of pediatric infections. *Br J Clin Pract.* 1988;42(Suppl. 55):117-8.
 31. Johnson A. Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals Andre Bryskier, Ed. ASM Press, Washington, USA, 2005. ISBN 1-55581-237-6. 1456 pp. 2006.