

Медикаментозная терапия наружного и среднего отита

Д.м.н. С.В. ОКОВИТЫЙ, к.б.н. Д.Ю. ИВКИН, к.м.н. С.В. МАЛЫГИН

Кафедра фармакологии (зав — д.м.н. С.В. Оковитый) Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии

Medicamental therapy of otitis externa and otitis media

S.V. OKOVITY, D.YU. IVKIN, S.V. MALYGIN

Sankt-Peterburg State Chemo-Pharmaceutical Academy

Цель работы — анализ существующих медикаментозных средств для лечения наружного и среднего отита. Рациональное применение представленных фармакологических средств позволяет добиться быстрой элиминации разнообразных этиологических факторов, уменьшения воспаления и повышения качества жизни больного. Одним из способов решения этой задачи является использование при наружном и среднем отитах комбинированных топических препаратов, содержащих комбинацию антибактериального, антимикотического, противовоспалительного и обезболивающего компонентов. В РФ этот принцип реализован в комбинированном четырехкомпонентном препарате кандибиотик, содержащем в своем составе хлорамфеникол, клотримазол, беклометазон и ксилокаин. Наряду с высокой клинической эффективностью, обусловленной этиотропной и патогенетической направленностью его действия, препарат отличается большой безопасностью, так как его компоненты не обладают ототоксичностью при местном применении.

Ключевые слова: отит наружный, отит средний, медикаментозная терапия, кандибиотик.

The objective of the present work was to analyse the available pharmaceutical products used to treat otitis externa and otitis media. The rational application of these medications makes it possible to rapidly eliminate a variety of etiological factors, reduce the severity of inflammation, and improve the quality of life of the patients. One of the approaches to the achievement of these goals in the patients presenting with otitis externa and otitis media consists of the use of combined preparations containing antibacterial, antimycotic, and analgesic components. Candibiotic most widely used in this country is a four-component drug composed of chloramphenicol, clotrimazol, beclomethasone, and xylocaine. The advantages of candibiotic include high therapeutic efficacy due to its ethiotropic and pathogenetic activity and safety (its components being devoid of ototoxicity in the case of local application).

Key words: otitis externa, otitis media, medicamental therapy, candibiotic.

Наружный отит — воспаление кожи ушной раковины и наружного слухового прохода, которое может вызываться бактериями, вирусами, грибами. Наружный отит может протекать в виде фурункула наружного слухового прохода (ограниченный наружный отит), либо в форме разлитого воспаления (диффузный наружный отит). Кожа наружного слухового прохода имеет нормальную бактериальную флору, представленную, в частности, микрококками, коринебактериями и пропионебактериями, которые являются естественным защитным барьером организма, предохраняющим кожу от заражения. При наружном отите развивается патогенная флора, где доминируют *P. aeruginosa* (60%), *S. aureus* (9%) и *S. epidermidis* (9%), β-гемолитические стрептококки высеваются примерно в 5% случаев [1, 2]. Грибы выявляются примерно в 5—10% случаев наружного отита. Наиболее распространенными возбудителями (80—90%) являются представители родов *Candida* и *Aspergillus*.

Причинами наружного отита могут являться высокая влажность, попадание в ухо воды, загрязненной бактериями, высокая температура окружающей среды, механическое удаление ушной серы, являющейся защитным

барьером на пути развития инфекции, попадание инородных объектов; использование слуховых аппаратов, травма кожи наружного слухового прохода, экзема, псориаз, себорейный дерматит [3].

Развитию и упорному течению диффузного наружного отита способствуют нарушение углеводного обмена, снижение резистентности организма, аллергия. Грибковое поражение нередко является результатом длительного лечения бактериального наружного отита препаратами, содержащими антибиотики, которое изменяет флору наружного слухового прохода. Таким образом, возникает смешанное бактериально-грибковое поражение. Тем не менее грибы иногда являются первичными патогенами, приводящими к наружному отиту, особенно при наличии повышенной влажности или тепла.

При лечении острого наружного отита нередко бывает достаточным применение местных лекарственных препаратов, при этом нет необходимости в проведении системной антибактериальной терапии. Системные антибиотики и антимикотики необходимы только в случае, если пациент иммунокомпроментирован или воспаление распространяется за пределы наружного слухового прохода [4, 5]. Лечение наружного отита начинают с того, что слуховой проход очищается механически, при нали-

© Коллектив авторов, 2012

© Вестник оториноларингологии, 2012

Vestn Otorinolaringol 2012; 1: 52

e-mail: okovity@mail.ru

чии выделений проводят промывание раствором фурацилина 1:5000 или стерильным физиологическим раствором с последующим тщательным высушиванием. Быстрый клинический эффект достигается использованием ушных капель, позволяющих создать высокие местные концентрации действующих веществ без системных побочных эффектов. Комбинация капель, содержащих кортикостероид и антибиотик широкого спектра действия — одно из эффективных средств при наружном отите бактериальной этиологии [6]. Тщательный туалет наружного слухового прохода и применение капель кортикостероида/антибиотика почти всегда позволяют уже через несколько дней ликвидировать отек, инфильтрацию и боль в ухе. При выраженном болевом синдроме дополнительно применяют анальгетики [4].

В случае, если воспаление не проходит после первой обработки или приобретает рецидивирующее течение, необходимо идентифицировать бактериального или грибкового возбудителя.

Учитывая полиэтиологичность заболевания (возможность присутствия бактериально-грибковой флоры), лечение должно включать антимикробное, антимикотическое, противовоспалительное и, при необходимости, противоболевое воздействие, что решается благодаря использованию комбинированных многокомпонентных препаратов (табл. 1).

Помимо капель, для лечения наружного отита можно применять и другие лекарственные формы, например, мази и кремы. Так, широким антибактериальным спектром обладают мазь и крем мупироцина. Особенно ценным представляется то, что препарат практически не активен против представителей нормальной микрофлоры кожи. Имеются данные об активности препарата в отношении некоторых грибов [7].

Острый средний отит достаточно широко распространен, особенно часто заболевание наблюдается у детей первых лет жизни. В частности, установлено, что к годовалому возрасту 62,4% детей переносят острый средний отит однократно, а у 17,3% отмечаются три и более эпизода

этого заболевания. По данным исследований, проведенных в США, за первые 3 года жизни острый средний отит переносят хотя бы один раз до 90% детей. Перенесенный в детском возрасте средний отит в 25,5% случаев является причиной развития тугоухости у взрослых [8—10]. В подавляющем большинстве случаев любые выделения из слухового прохода, боль в одном или обоих ушах и (или) понижение слуха обусловлены именно средним отитом; это заболевание является одной из наиболее частых патологий в отоларингологии, особенно у детей и чаще всего обуславливает назначение антибиотиков детям [11].

Основными возбудителями острого среднего отита являются *S. pneumoniae* (49%) и *H. influenzae* (29%). У детей младше 3 лет гемофильная палочка высевается гораздо чаще. *M. catarrhalis* обнаруживается, по разным данным, у 6—28%. *S. pyogenes* и *S. aureus* обуславливают до 30% случаев развития острого среднего отита. Около 12—35% посевов из барабанной полости оказываются стерильными [12—14].

В основе патогенеза острого среднего отита — дисфункция слуховой трубы и нарушение ее проходимости либо функциональные нарушения, связанные с неэффективностью механизма ее активного открытия. Оба механизма приводят к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости, которая изначально является стерильной, но после попадания бактериальной или иной флоры принимает воспалительный характер, направленный на элиминацию возбудителя, регенерацию поврежденных тканей и восстановление функциональных структур. На первом этапе в очаге воспаления усиливается кровоток, повышается проницаемость стенок капилляров, увеличивается миграция клеток белой крови непосредственно в ткани. Затем запускаются защитные механизмы — выделяются медиаторы воспаления, свободные кислородные радикалы, что в остром периоде оказывает положительный эффект на воспалительный процесс. Однако длительное присутствие в очаге высокоактивных клеток и свободных радикалов приводит к серьезным изменениям тканей за счет преобразо-

Таблица 1. Состав ушных капель, применяемых для лечения отита в России

Препарат	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Местный анестетик	Противовоспалительный компонент	Возрастные ограничения
Унифлокс	Офлоксацин	—	—	—	С 1 года ¹
Нормакс	Норфлоксацин	—	—	—	С 12 лет
Ципромед	Ципрофлоксацин	—	—	—	? ²
Комбинил-Дуо	Ципрофлоксацин	—	—	Дексаметазон	? ³
Гаразон	Гентамицин	—	—	Бетаметазон	С 8 лет
Дексона	Неомицин	—	—	Дексаметазон	?
Софрадекс	Фрамицетин + Грамицидин	—	—	Дексаметазон	?
Кандибиотик	Хлорамфеникол	Клотримазол	Ксилокаин	Беклометазон	С 6 лет
Полидекса	Полимиксин В + Неомицин	—	—	Дексаметазон	?
Анауран	Полимиксин В + Неомицин	—	Ксилокаин	—	Нет
Отипакс	—	—	Ксилокаин	Феназон	?
Отинум	—	—	—	Холина салицилат	С 1 года

Примечание. ? — сведения о безопасности применения препарата в детском возрасте не приведены производителем; ¹ — зарубежные аналоги разрешены при наружном отите с 6 мес, при среднем — с 12 лет, ² — зарубежные аналоги разрешены с 6 мес, ³ — зарубежные аналоги разрешены при наружном отите с 1 года.

вания коллагена и переокисления клеточных мембран. В этом случае изначально направленная на стимуляцию иммунитета и процессов репарации воспалительная реакция может перейти в неконтролируемую, образуется так называемый «порочный круг» (инфекция и воспаление усиливают друг друга), что способствует хронизации патологического процесса с развитием осложнений и присоединением суперинфекции [15].

Этиологическими факторами острого среднего отита могут служить также иммунодефицит (в частности, низкий уровень IgA, IgG2), ВИЧ-инфекция, генетическая предрасположенность [16].

С точки зрения фармакотерапевтических подходов к лечению острого наружного и среднего отитов целесообразно рассмотреть отдельные компоненты фармакотерапии.

Антибактериальные препараты. Системная антибактериальная терапия требуется, прежде всего, при эмпирическом лечении острого среднего отита у пациентов с болью в ухе и выраженной температурной реакцией (развитие острого гнойного воспаления). В этом случае, если пациент в течение последнего месяца не принимал антибиотики, то препаратом выбора является амоксициллин (0,5–1,0 г 3 раза в сутки), а антибиотиками резерва ко-амоксициллин (0,625 г 3 раза в сутки или 1,0 г 2 раза в сутки) или азитромицин (0,25 г 1 раз в сутки). Как вариант могут быть использованы перорально цефдинир, цефподоксим, цефпрозил или цефуроксим аксетил. Средний курс лечения — 5 сут [17].

В том случае, если пациент в прошлом месяце получал антибактериальные средства, то лечение следует начать с ко-амоксициллина (0,625 г 3 раза в сутки или 1,0 г 2 раза в сутки), а в качестве антибиотика резерва рассмотреть левофлоксацин (Глево) (по 0,5 г 1 раз в сутки) или моксифлоксацин (0,4 г 1 раз в сутки). Средний курс лечения — 7 сут. У пациентов с наличием факторов риска (сахарный диабет, патология печени, почек, сердечная недостаточность), антибактериальная терапия рекомендуется и при остром катаральном воспалении (препараты выбора — левофлоксацин (Глево) или моксифлоксацин) [17].

Если в течение 3 дней антибактериальной терапии улучшение не наступило, существует вероятность инфицирования *S. pneumoniae*, резистентным к β-лактамам. В этом случае, если пациент не принимал антибиотики в течение последнего месяца, препаратом выбора является ко-амоксициллин или левофлоксацин. Как вариант перорально назначают цефдинир, цефподоксим, цефпрозил, цефутоксим аксетил или цефтриаксон внутримышечно. В том случае, если в последний месяц пациент принимал антибиотики, препаратами выбора являются цефтриаксон (внутримышечно) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью в отношении пенициллинрезистентных

пневмококков и имеющие оптимальные показатели фармакокинетики (высокая биодоступность и хорошее проникновение в ткани) [18].

В случае, если боль в ухе и температурная реакция отсутствуют, у взрослых проводится местное лечение (ушные капли) с применением анальгетиков по требованию [19].

Местная антибактериальная терапия показана, прежде всего, при наружном отите и остром катаральном или гнойном среднем отите. Выбор препарата в этом случае будет, безусловно, эмпирическим, с учетом потенциальной антимикробной активности противомикробных компонентов (табл. 2).

В том случае, если сформировалась перфорация барабанной перепонки, возможности местной терапии значительно сужаются, так как в этом случае неприменимы препараты, содержащие в своем составе ототоксические антибиотики (фрамицетин, гентамицин, неомицин, полимиксин В), а также спирты, феназон или холина салицилат.

Особый случай представляет лечение острого диффузного наружного отита («ухо пловца»). Эта патология представляет собой инфекционное поражение кожи наружного слухового прохода, которое чаще всего развивается после плавания или же в других ситуациях, когда уши подвергаются длительному воздействию воды, что провоцирует мацерацию эпителия и бактериальный рост (наиболее часто *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*).

При этой патологии в легком случае рекомендовано использование ушных капель, содержащих антибактериальные препараты с антипсевдомонадной активностью (ципромед, нормакс), а при тяжелом течении — левофлоксацин (перорально или внутривенно 0,5 г 1–2 раза в сутки) или пенемы (внутривенно 0,5 г 4 раза в сутки).

Важное значение при проведении топической терапии имеет безопасность компонентов ушных капель. В случае частого использования местных антибиотиков при лечении воспалений среднего уха следует обратить внимание на возможность поражения звуковосприятия. Считается, что при местном применении всасывается от 0,5 до 5% аминогликозидов, а воспаление среднего уха может способствовать проникновению антибиотиков к внутреннему уху. Подобным является действие токсинов (продуктов воспаления или распада бактерий), потенцирующих ототоксические эффекты препаратов [21]. Кроме того, некоторые составные части ушных капель (пропиленгликоль, хлоргексидин) могут также представлять опасность для внутреннего уха.

Несмотря на то что ототоксичность не является абсолютным противопоказанием для применения ушных капель, содержащих ототоксические антибиотики [22], в 1996 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала не использовать аминогликозиды для местно-

Таблица 2. Сравнительная оценка минимальной подавляющей концентрации (мг/мл) некоторых антибактериальных компонентов ушных капель [20]

Возбудитель	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Гентамицин	Хлорамфеникол	Неомицин	Полимиксин В
<i>S. pneumoniae</i>	1–4	8	16	2	128	128
<i>H. influenzae</i>	0,008–0,05	0,125	2	0,5	16	1
<i>S. epidermidis</i>	0,5	0,5	8	8	4	32
<i>P. aeruginosa</i>	0,12–1	2	128	128	128	1
<i>S. pyogenes</i>	2	8	8	2	128	128
<i>S. aureus</i>	0,12–1	2	32	4	2	64

го лечения отита из-за их ототоксичности [23]. Наиболее безопасными, с точки зрения ототоксичности, являются хлорамфеникол и фторхинолоны. Некоторые данные по ототоксичности компонентов ушных капель представлены в табл. 3.

Противогрибковые препараты. Учитывая тот факт, что грибы выявляются примерно в 5–10% (по некоторым данным до 19,4%) случаев наружного отита, в случае подозрения на наличие грибковой инфекции или в рамках проведения эмпирической комбинированной терапии наружного отита, обоснованным является использование антимикотика [26]. На сегодняшний день в РФ зарегистрирован только один комбинированный препарат ушных капель (кандибиотик), содержащий антимикотический компонент — клотримазол. Этот антимикотик является препаратом выбора при местном применении в лечении наружного и среднего отитов, обладает дополнительным антибактериальным действием (в отношении стрепто- и стафилококков, коринебактерий) при отсутствии потенциальной ототоксичности. Применение кандибиотика показано при грибковых заболеваниях наружного и среднего уха с вторичной бактериальной инфекцией и с аллергическими и воспалительными проявлениями.

В том случае, если требуется системное введение антимикотиков (тяжелое поражение), то препаратами выбора являются амфотерицин В и вориконазол [17].

Противовоспалительные препараты являются наиболее частыми компонентами комбинированных препаратов ушных капель. В этом качестве выступают как стероидные противовоспалительные средства (дексаметазон, бетаметазон, беклометазон), так и нестероидные (феназон, холина салицилат). Их включение в комбинированные рецептуры призвано блокировать каскад медиаторных реакций и уменьшить выраженность воспаления (асептического или септического), сопровождающего развитие патологии уха. Это ведет к купированию таких симптомов воспаления, как боль, отек, расширение сосу-

дов слизистой оболочки, избыточная экссудация. Именно поэтому противовоспалительная терапия является важным компонентом в лечении острого отита.

Глюкокортикоиды (ГК) через ряд внутриклеточных процессов способны увеличивать синтез различных регуляторных белков, в том числе т.н. липокортинов, обладающих высокой биологической активностью, одним из проявлений которой является блокада фермента фосфолипазы А₂. Следствием этого является подавление образования простагландинов, тромбоксана А₂ и лейкотриенов в начальной стадии (на этапе образования арахидоновой кислоты).

Благодаря подавлению активности ряда транскрипционных факторов (например NFκB), в значительной степени угнетается синтез интерлейкинов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8), TNF-α, играющих важную роль в развитии воспаления, снижается количество и угнетается активность эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов.

ГК активируют ангиотензинпревращающий фермент и нейтральную эндопептидазу, в результате чего ускоряется разрушение брадикинина, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, свертывания крови и процессов воспаления. Кроме того, под влиянием этих препаратов происходит уменьшение проницаемости стенки сосудов за счет повышения синтеза вазокортина и понижения образования или активности лизосомальных ферментов (протеаз, гиалуронидазы и др.), гистамина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов. Дополнительным механизмом противовоспалительного эффекта ГК является нарушение ими синтеза молекул адгезии: ICAM (intercellular adhesion molecules), VCAM (vascular cell adhesion molecule), ELAM-1 (endothelial-leukocyte adhesion molecule 1), принимающих участие в процессах миграции. Наиболее мощное противовоспалительное действие присуще именно ГК.

Нестероидные противовоспалительные агенты (феназон, холина салицилат) реализуют свои эффекты, неселективно блокируя фермент циклооксигеназу, благодаря

Таблица 3. Потенциальная ототоксичность некоторых компонентов ушных капель, применяемых в России [24, 25]

Препарат	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Местный анестетик	Противовоспалительный компонент	Примечание	
Унифлокс	Офл (—)	—	—	—	Фторхинолоны считаются одними из наиболее ототоксически безопасных топических антибиотиков	
Нормакс	Нор (—)	—	—	—		
Ципромед	Цпр (—)	—	—	—		
Комбинил-Дуо	Цпр (—)	—	—	Дек (—)		
Гаразон	Ген (+)	—	—	Бет (—)		Ототоксичность Нео выше таковой Ген
Дексона	Нео (+)	—	—	Дек (—)		
Софрадекс	Фра (+) Гра (±)	—	—	Дек (—)	Ототоксичность Фра сопоставима с Ген. Топическая ототоксичность Гра малоизучена	
Кандибиотик	Хло (—)	Кло (—)	Кси (—)	Бек (—)	Ототоксичность Хло у человека при топическом применении не описана	
Полидекса	Пол (+) Нео (+)	—	—	Дек (—)	Ототоксичность Пол сопоставима с таковой Ген	
Анауран	Пол (+) Нео (+)	—	Кси (—)	—		
Отипакс	—	—	Кси (—)	Фен (+)	Ототоксичность проявляется в случае попадания в среднее ухо	
Отинум	—	—	—	Хс (+)		

Примечание. Офл — офлоксацин, Нор — норфлоксацин, Цпр — ципрофлоксацин, Ген — гентамицин, Нео — неомицин, Фра — фрамицетин, Гра — грамицидин, Хло — хлорамфеникол, Пол — полимиксин В, Кло — клотримазол, Кси — ксилокаин, Дек — дексаметазон, Бет — бетаметазон, Бек — беклометазон, Хс — холина салицилат, (—) — топическая ототоксичность отсутствует, (+) — топическая ототоксичность возможна.

чему снижается образование простагландинов и уменьшается опосредуемая ими вазодилатация и экссудация, альгезия и воспаление. По выраженности противовоспалительного действия они значительно уступают ГК.

ГК не обладают ототоксичностью в отличие от топических нестероидных противовоспалительных препаратов, которые не следует назначать при перфорации барабанной перепонки.

Местноанестезирующие препараты необходимы, в первую очередь, для уменьшения боли и улучшения качества жизни больного с отитом. Наиболее часто для этой цели используется ксилокаин (лидокаин). Механизм его местноанестезирующего эффекта заключается в блокаде быстрых натриевых каналов нейрональной мембраны, что препятствует возникновению потенциала действия и проведению импульсов. Возможен антагонизм с ионами кальция. Не обладая противовоспалительным действием, он способен оказывать быстрое анальгезирующее действие, развивающееся примерно в течение 1—2 мин.

Таким образом, своевременное распознавание и рациональное лечение острого и хронического воспалительных заболеваний уха позволяет предупредить не только формирование стойкой тугоухости, но и развитие мастоидита, тяжелых, опасных для жизни внутричерепных осложнений, а также распространение патологического процесса на лабиринт, лицевой нерв [20, 27, 28]. Это достигается рациональным применением целого ряда фармакологических средств, позволяющих добиться быстрой элиминации разнообразных этиологических факторов, уменьшения воспаления и повышения качества жизни больного. Одним из способов решения этой задачи является использование при наружном и среднем отитах комбинированных топических препаратов, содержащих комбинацию антибактериального, антимикотического, противовоспалительного и обезболивающего компонентов. В РФ этот принцип реализован в комбинированном четырехкомпонентном препарате кандибиотик (Гленмарк Фармасьютикалз Лтд, Индия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. Рос оторинолар 2011; 2: 146—149.
2. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon R.C. et al. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. Otolaryngology 2006; 134: 4—23.
3. Grossan M. Cerumen removal — current challenges. Ear Nose Throat J 1998; 77: 541—548.
4. Blomgren K. Acute external otitis. Duodecim 2011; 127: 13: 1331—1334.
5. Jackman A., Ward R., April M., Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69: 857—860.
6. Hopsu E., Närkiö-Mäkelä M., Silvola J. How and when is topical treatment applied into the ear? Duodecim 2011; 127: 14: 1470—1480.
7. Nicholas R.O., Berry V., Hunter P.A., Kelly J.A. The antifungal activity of mupirocin. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 4: 579—582.
8. Кравченко Д.В. Результаты обследования и лечения больных острым гнойным средним отитом. Нов оторинолар и логопатол 2002; 1: 77—78.
9. Николаев В.В. Опыт общего и локального применения антигемотоксических препаратов в оториноларингологии. Биол Мед 1997; 1: 34—35.
10. Овчинников А.Ю. Опыт использования препарата кандибиотик в оториноларингологической практике. Рос оторинолар 2004; 4: 101—103.
11. Sox C.M. Trends in otitis media treatment failure and relapse. Pediatrics 2008; 121: 674—679.
12. Косяков С.Я., Лопатин А.С. Острый, затянувшийся и рецидивирующий средний отит: выбор лечения на распустье. Consilium Medicum 2004; 4: 270—274.
13. Туровский А.Б., Крюков А.И. Острое воспаление наружного и среднего уха. Consilium Medicum 2000; 8: 323—325.
14. Chonmaitree T. Acute otitis media is not a pure bacterial disease. Clin Infect Dis 2006; 43: 11: 1423—1425.
15. Uhari M., Mantyssari K., Niemela M. Meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. Clin Infect Dis 1996; 22: 1079—1083.
16. De Castro Junior T. Acute Otitis Media. Jux Fed of ORL (JFOS) 1998; 17—23.
17. Краткий справочник по антимикробной терапии. Под ред. Р.С. Козлова. Смоленск: МАКМАХ; 2009.
18. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия. М: ЭКСМО 2009.
19. Little P. Delayed prescribing — a sensible approach to the management of acute otitis media. JAMA 2006; 296: 10: 1290—1291.
20. Янов Ю.К., Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Consilium medicum 2005; 4: 290—297.
21. Bodmer D., Brors D., Pak K. et al. Gentamicin — induced hair cell death is not dependent on the apoptosis receptor Fas. Laryngoscope 2003; 113: 3: 452—456.
22. Acuin J., Smith A., Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media. Cochrane Review. CD000473. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
23. Prevention of hearing impairment from chronic otitis media. Report of a WHO/CIBA Foundation Workshop held at The CIBA Foundation, London, UK, 19—21 Nov 1996. Geneva: World Health Organization, 1998. (WHO/PDH/98.4) (accessed Jan 2003). В интернете: www.who.int/pbd/pdh/Docs/COM-Cover-sum.html
24. Куцера А.О., Куцера А.А. Ототоксическое действие антибиотиков. Жіночий лікар 2008; 5: 40.
25. Haynes D.S., Rutka J., Hawke M., Roland P.S. Ototoxicity of otological drops an update. Otolaryngol Clin N Am 2007; 40: 669—683.
26. Pontes Z.B., Silva A.D., Lima Ede O. et al. Otomycosis: a retrospective study. Braz J Otorhinolaryngol 2009; 75: 3: 367—370.
27. Гаращенко Т.И., Денисова О.А., Котов П.В. Стартовая антибиотикотерапия при остром среднем отите и остром синусите у детей. Вестн оторинолар 2005; 3: 82—83.
28. From J., Culpepper L. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media, report from international primary care network. Br Med J 1990; 300: 582—588.