

РЕКОМЕНДАЦІЇ З УСЬОГО СВІТУ ДЛЯ СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ

Висока частота розвитку гострого середнього отиту (ГСО) в дітей та постійна зміна профілю резистентності його збудників зумовлює потребу розробки та вдосконалення лікувальних алгоритмів при цій хворобі. Останнім часом було розроблено кілька практичних рекомендацій стосовно діагностики ГСО та призначення лікування.

Рекомендації з відусіль

В Україні діючими вважаються рекомендації по лікуванню хворих на ГСО, які входять до складу «Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча отоларингологія", затверджених МОЗ України в 2005 р. [2]. В Росії [1] розроблені рекомендації щодо лікування антибіотиками дітей в амбулаторній практиці в 2007 р., куди входять поради стосовно лікування з приводу ГСО.

З європейських рекомендацій по лікуванню хворих на ГСО можна навести шотландські рекомендації 2003 р. [22].

В США одні з перших ґрунтовних рекомендацій були опубліковані в 1999 р. Робочою групою від Центру контролю та запобігання захворюванням (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) [11]. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з персистуючим та рецидивуючим середнім отитом, розроблені *CDC*, опубліковані Клінічним дорадчим комітетом в 2000 р. [20]. Американська академія сімейних лікарів та Американська академія педіатрії (*AAP/AAFP*) випустили нові рекомендації в 2004 р. [3].

Критерії вибору

Найважливішим фактором у виборі антибіотика при ГСО у дітей є його ефективність проти *S. Pneumoniae*, хоча цей збудник стає рідшою причиною цього захворювання у деяких країнах внаслідок поширення 7-валентної пневмококової вакцини [4]. Всі рекомендації пропонують, щоб обраний антибіотик був ефективним проти β-лак-

тамазопродукуючих штамів *H. influenzae* та *M. Catarrhalis* [16].

S. pneumoniae зі зниженою чутливістю до пеніцилінів та *H. influenzae*, яка продукує β-лактамазу, відчутно переважають серед дітей порівняно з дорослими, особливо серед тих, які відвідують дитячі заклади (дошкільні чи школи) та отримували антибіотик за останні 3 міс чи не реагували на попереднє антимікробне лікування [11, 20].

Всі рекомендують пероральний амоксицилін в якості лікувального препарату першого ряду при ГСО. Рекомендації *AAP/AAFP* радять підвищити дозу амоксициліну при емпіричному лікуванні з 40-45 мг/кг/день до 80-90 мг/кг/день для усіх дітей, оскільки поширеність пеніцилін-резистентного *S. pneumoniae* продовжує суттєво зростати і стандартна доза амоксициліну вже може не являтися адекватною (див. блок «Сучасний етіологічний профіль ГСО»).

Амоксицилін ефективний проти *S. pneumoniae*, включаючи нечутливі до пеніциліну штами, якщо призначати його в дозах, які не рекомендовані інструкцією (тобто 80-90 мг/кг/добу у дітей). Проте амоксицилін не є ефективним проти β-лактамазопозитивних патогенів [21]. Хоча амоксицилін використовується для ерадикації β-лактамазонегативних *H. influenzae*, його дія на β-лактамазопозитивні *H. Influenzae* дорівнює плацебо [21].

Додавання клавуланата до амоксициліну забезпечує додаткову активність проти β-лактамазопродукуючих збудників. Амоксицилін/клавуланат у формі, яка дає можливість використовувати високі дози амоксициліну (*Аугментин™ ES 90/6,4* мг/кг/день), має особливе співвідношення компонентів (14:1) і демонструє високу частоту бактеріальної ерадикації проти пеніцилін/нечутливих *S. pneumoniae* на рівні 90% [7] і 94% [13].

Сучасний етіологічний профіль ГСО

Помірно резистентний до пеніциліну *S. pneumoniae* є частою причиною ГСО [10]. Ще більше ускладнює лікування той факт, що більшість штамів *S. pneumoniae* є резистентними також до таких класів антимікробних ліків, як макроліди, триметоприм/сульфаметоксазол чи кліндаміцин.

Постійно зростаюча кількість штамів *H. influenzae* та майже всі штами *M. catarrhalis* продукують β-лактамазу [9]. Ці резистентні патогени найчастіше ізолюють від дітей:

- які відвідують дитячі заклади;
- віком до 2 років;
- під час зимових місяців;
- які недавно отримували антибіотики;
- які не реагують на звичайне лікування [17, 20].

Який препарат в пріоритеті?

У випадку відсутності успіху при первинному лікуванні амоксициліном всі рекомендації пропонують амоксицилін/клавуланат 90/6,4 мг/кг/добу як основний препарат другого ряду. Крім того, CDC та Клінічний дорадчий комітет вказують на один або кілька цефалоспоринів, зокрема цефтриаксон, цефдинір або цефуросим.

Рекомендації AAP/AAFP схвалюють цефдинір, цефуросим чи цефтриаксон як

альтернативу амоксициліну та амоксицилін/клавуланата для пацієнтів з «алергією не першого типу». Деякі рекомендації (проте не всі) радять інші антибіотики в якості монотерапії або в комбінаціях (табл. 1).

Жодні рекомендації не пропонують триметоприм/сульфаметоксазол чи азитроміцин в якості препаратів другого ряду, за винятком випадків, коли в пацієнта наявні тяжкі алергічні реакції (анафілаксія) на пеніциліни.

Особливості українських рекомендацій

Згідно з українськими рекомендаціями [2], загальна антибактеріальна терапія при ГСО проводиться препаратами стартової терапії (напівсинтетичні пеніциліни з клавулановою кислотою, цефалоспорино I, II генерації протягом 7-10 днів). При відсутності ефекту від стартової терапії протягом 2-3 діб застосовуються антибактеріальні препарати резерву (7-10 днів).

Лікування при латентних і рецидивуючих ГСО включає міринготомію та промивання порожнини середнього вуха антибіотиком з урахуванням чутливості призначенням парентеральних антибіотиків (2-3 тижні) при латентному ГСО та антибіотиків згідно з чутливістю протягом 7-10 днів при рецидивуючому ГСО.

Таблиця 1

Узгодженість різних рекомендацій щодо призначення антибіотиків при ГСО

Всі рекомендують в якості препарату першого ряду	Амоксицилін, переважно 80-90 мг/кг/добу
Деякі рекомендують в якості препаратів першого ряду	Амоксицилін/клавуланат, переважно 80-90 мг/кг/добу по амоксициліну
Всі рекомендують в якості препарату другого ряду	Амоксицилін/клавуланат, переважно 80-90 мг/кг/добу по амоксициліну
Деякі рекомендують в якості препаратів другого ряду	Цефдинір, 14 мг/кг/день Цефпрозил, 30 мг/кг/день Цефуросиму аксетил, 30 мг/кг/день Цефподоксим, 10 мг/кг/день Цефтриаксон, 50 мг/кг/день
Не радять жодні рекомендації. За винятком: <ul style="list-style-type: none">• збудників, про яких відомо, що вони чутливі до цих препаратів;• пацієнт має тяжкі алергічні реакції на пеніциліни або амоксицилін;• для комбінації з іншими антибіотиками, що збільшує ефективність проти додаткових збудників	Азитроміцин Кларитроміцин Триметоприм/сульфаметоксазол Еритроміцин/сульфізоксазол Цефаклор Лоракарбеф Цефіксим Цефтібутен

Особливості російських рекомендацій

Згідно з російськими рекомендаціями [1], при легкому/помірному ГСО призначається амоксицилін, при тяжкому перебігу ГСО – амоксицилін/клавуланат. Якщо за останні 3 міс дитина отримувала антибіотики, то треба призначати інгібіторозахищені амінопеніциліни (амоксицилін/клавуланат); при доведеній алергії на пеніциліни – макроліди.

За відсутності ефекту через 48-72 години лікування треба змінити антибіотик і в подальшому лікування проводити при узгодженні з отоларингологом. Звичайно призначається амоксицилін/клавуланат, а при алергії на пеніциліни – кліндаміцин. При

тяжкому перебігу ГСО потрібна госпіталізація, при легкому/помірному застосовуються пероральні антибіотики, за винятком наявності в дитини нудоти/блювання (тоді використовують цефтриаксон внутрішньом'язово 1 або 3 дні).

Особливості рекомендацій CDC

Згідно з рекомендаціями CDC [11] (на основі бази даних 1997-1998 років), амоксицилін вважається антибіотиком вибору. Амоксицилін/клавуланат 90/6,4 мг/кг/добу, цефуросиму аксетил та цефтриаксон (3 ін'єкції) вважаються найбільш адекватними альтернативними антибіотиками. Якщо ідентифіковано резистентний *S. pneumoniae* при міринготомії, то іншим вибором може бути кліндаміцин (табл. 2).

Таблиця 2

Лікування при ГСО на основі рекомендацій Робочої групи DRSP від CDC

Антибіотик за попередній місяць?	День 0	Клінічна невдача на 3-й день	Клінічна невдача на 10-28-й день
Ні	Амоксицилін 80-100 мг/кг/добу	Амоксицилін/клавуланат 90/6,4 мг/кг/добу; або цефуросиму аксетил, або цефтриаксон	Так, як на 3-й день
Так	Амоксицилін 80-100 мг/кг/добу або амоксицилін/клавуланат – 90/6,4 мг/кг/добу	Цефтриаксон або кліндаміцин; міринготомія	Амоксицилін/клавуланат – 90/6,4 мг/кг/добу; цефуросиму аксетил або цефтриаксон; міринготомія

Цефтриаксон рекомендують протягом 3 днів. Кліндаміцин неефективний проти *H. influenzae* та *M. Catarrhalis*.

Особливості шотландських рекомендацій

Згідно з шотландськими рекомендаціями [22], при ГСО призначається амоксицилін або амоксицилін/клавуланат в якості препаратів першого ряду протягом 5 днів. Оптимальна тривалість лікування для немовлят, дуже малих дітей і дітей з тяжким ГСО не встановлена.

Особливості рекомендацій Клінічного дорадчого комітету

Клінічний дорадчий комітет виробив рекомендації, зосереджені на лікуванні хво-

рих на персистуючий та рецидивуючий середній отит [20]. Персистуючий ГСО визначений як утримування ознак і симптомів інфекцій середнього вуха після 1-2 курсів антимікробного лікування, а рецидивуючий ГСО визначають як 3 або більше епізодів ГСО протягом 6 міс або ж 4 чи більше епізодів ГСО протягом 12-місячного періоду.

Адекватними препаратами для персистуючого чи рецидивуючого ГСО вважається амоксицилін/клавуланат (амоксицилін 45-90 мг/кг/день; клавуланат 6,4мг/кг/день), цефуросиму аксетил та внутрішньом'язовий цефтриаксон.

**Особливості
рекомендацій AAP/AAFP**

AAP/AAFP [3] пропонують антимікробне лікування або спостереження у дітей з ГСО з урахуванням їх віку та впевненості в діагнозі (табл. 3).

Амоксицилін 80-90 мг/кг/день обраний AAP/AAFP як емпіричний препарат вибору при ГСО. Амоксицилін/клавуланат 90/6,4 мг/кг/добу чи цефтриаксон рекомендується, коли лікування амоксициліном не є ефективним або як альтернатива за наявності одного з трьох факторів ризику, визначених CDC-1) лікування антибіотиком за

останній місяць; 2) пацієнт віком до 2 років; 3) відвідування дитячих закладів (табл. 4).

Рекомендації AAP/AAFP радять амоксицилін/клавуланат 90/6,4 мг/кг/добу, якщо лікування амоксициліном було неефективним або є фактори ризику

Азитроміцин чи кларитроміцин призначається лише пацієнтам з тяжкою алергією на пеніциліни. Якщо ж альтернативна антибіотикотерапія неефективна, то хворому роблять 3 ін'єкції цефтриаксону або виконують міринготомію.

Таблиця 3

Критерії AAP/AAFP для вибору тактики лікування у дітей з гострим середнім отитом (модифіковано з 5; 14)

Вік дітей	Вірний діагноз ГСО	Сумнівний діагноз ГСО
До 6 міс	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія
6 міс – 2 роки	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія при тяжкому ³ перебігу. Спостережувальна тактика при нетяжкому ² перебігу
2 роки або більше	Антибактеріальна терапія при тяжкому ³ перебігу. Спостережувальна тактика ¹ при нетяжкому ² перебігу	Спостережувальна тактика ¹

1 *Спостережувальна тактика* є адекватним вибором тільки тоді, коли можна забезпечити контрольні візити чи дзвінки, а також коли антимікробну терапію можна почати за утримання чи погіршення симптомів.

2 *Нетяжкий перебіг* – легка оталгія та гарячка нижче 39⁰ С за останні 24 год.

3 *Тяжкий перебіг* – помірна/тяжка оталгія або гарячка понад 39⁰ С.

4 *Вірний діагноз ГСО* передбачає наявність 3 критеріїв: 1) гострий початок; 2) ознаки існування секрету в середньому вусі; 3) ознаки та симптоми запалення середнього вуха.

Таблиця 4

Лікування згідно з AAP/AAFP у різних клінічних обставинах

<p>Коли не можна обрати спостережувальну тактику або коли спостережувальна тактика клінічно неефективна протягом 48-72 год <i>Рекомендовано:</i> амоксицилін 80-90 мг/кг/добу; амоксицилін/клавуланат (90 мг/кг/добу амоксициліну з 6,4 мг/кг/добу клавуланата) <i>При алергії не першого типу на пеніциліни</i>– цефуросим, цефдинір; <i>першого типу</i> – азитроміцин, кларитроміцин</p>
<p>Клінічно визначена безуспішність первинного антимікробного лікування через 48-72 год <i>Рекомендовано:</i> амоксицилін/клавуланат (80-90 мг/кг/добу амоксициліну з 6,4 мг/кг/добу клавуланата); цефтриаксон 3 дні <i>При алергії на пеніцилін не першого типу</i> – цефтриаксон 3 дні, <i>першого типу</i> – кліндаміцин, міринготомія</p>

Впровадження рекомендацій у клінічну практику

Амоксицилін – частий препарат вибору. З доступних пероральних препаратів амоксицилін має найбільшу активність *in vitro* проти пневмококі в [5, 11]. Крім досконалого фармакокінетичного профілю, амоксицилін має тривалу історію безпечності та клінічної ефективності при лікуванні хворих на ГСО. Оскільки резистентність *S. pneumoniae* дуже розповсюджена, то рекомендується збільшити дози амоксициліну до 80-90 мг/кг/добу в якості препарату першого ряду [3, 11, 20].

Проте підвищення дози амоксициліну не є ефективним у пацієнтів з ризиком розвитку інфекції бета-лактамазопродукуючими патогенами. У цьому випадку додавання інгібітора бета-лактамази до високих доз амоксициліну (Аугментин™ ES) забезпечує добрий ефект.

Коли амоксицилін не є препаратом першого ряду? Не призначається амоксицилін у випадку, коли є висока імовірність наявності у дитини інфекції, викликані резистентними мікроорганізмами.

Якщо ГСО виявлено у дитини, яка відвідує дитячий заклад або отримувала антибіотик за останні 1-3 міс чи не реагувала на попереднє антимікробне лікування, то імовірність позитивного результату у неї при лікуванні амоксициліном дуже низька. Також вважається, що фактором ризику виникнення інфекції, викликані у дитини резистентними мікроорганізмами, є ГСО під час зимових місяців [17, 20].

Також не слід призначати амоксицилін за наявності системних захворювань, які супроводжуються імунодефіцитами (наприклад: цукровий діабет, хронічні захворювання крові, тривалий прийом імуносупресорів), а також природжених вад розвитку (наприклад: синдром Дауна, незарощення піднебіння).

В такому випадку як препарат першого ряду обираються пероральні захищені пеніциліни, передусім амоксицилін / клавуланат. Переважно призначається 45/6,4 мг/кг/день амоксициліну/клавуланата. Якщо дитину лікували антибіотиком у попередній місяць, якщо вона має менше 2 років чи відвідує дитячий заклад або ж перебіг ГСО тя-

жкий, то дозу рекомендується підвищити до 90/6,4 мг/кг/добу (Аугментин™ ES) [11].

Коли первинне лікування неефективне. Крім недостатньої ефективності препарату, лікування може бути безуспішним з різних причин: неточний діагноз, недостатній комплієнс, неадекватна доза препарату чи частота його приймання, атипична фармакокінетика чи фармакодинаміка, супутня вірусна інфекція, високорезистентні патогени [17].

У більшості випадків, при яких лікування амоксициліном неефективне, немає єдиної досконалої альтернативи, хоча більшість рекомендацій вказують на амоксицилін/клавуланат. Якщо не виконана чітка ідентифікація патогена при міринготомії, то слід обрати препарат, ефективний проти β-лактамазо-продукуючих збудників та полірезистентного *S. Pneumoniae* [17].

Відмовлено в призначенні. Триметоприм/сульфаметоксазол та еритроміцин/сульфізоксазол вже не рекомендуються як препарати першого чи другого ряду при ГСО, за винятком альтернативи у пацієнтів з тяжкою алергією на пеніциліни. Ряд досліджень вказують на виражену резистентність пневмококів до цих ліків [10, 11, 14].

Азитроміцин застосовується широко, проте його не рекомендують. Азитроміцин часто призначається при ГСО у дітей, переважно внаслідок переваг комплієнсу (призначення один раз на день протягом 3-5 днів). Проте жодні рекомендації не схвалюють азитроміцин при ГСО, за винятком пацієнтів з алергією на пеніциліни.

Причиною того, що світові експерти не радять азитроміцин, являються результати ґрунтового дослідження з використанням подвійного тимпаноцентезу, виконаного Dagan та співавторами [7] і Нобертман та співавторами [12]. У дослідженні Dagan ерадикація *S. pneumoniae* азитроміцином була повільніша, ніж амоксицилін / клавуланатом [7], а відомо, що повільніша ерадикація впливає на клінічний результат [8]. Проте Dagan та співавтори засвідчили, що азитроміцин більше неефективний в ерадикації *H. Influenzae* [7].

Враховувати фактори, які впливають на комплієнс. Ключовими факторами є смак препарату, частота його призначення

та тривалість лікування. Внутрішньом'язовий цефтриаксон є альтернативою для резистентних бактеріальних патогенів у пацієнтів, які скаржаться на нудоту або відмовляються приймати пероральні ліки. Однак цефтриаксон при внутрішньом'язовому введенні викликає значний біль, що є непривабливим, з точки зору комплієнсу [17, 20].

Тривалість лікування. Фактором, який найбільше підвищує комплієнс, є тривалість лікування. Накопичилось багато доказів того, що 5-денний курс терапії так само ефективний, як і 10-денний. Дані огляду в 1997 р. [19] та мета-аналізу за 1998 р. [15] достатньо впевнено свідчать про те, що 5-денний курс антибіотиків при ГСО достатній, за винятком випадків у дітей віком до 2 років або з рецидивуючим отитом.

Рекомендації щодо тривалості лікування при ГСО відрізняються (5 чи 10 днів) — більшість радять 10-денний курс для менших дітей (менше 2 років). Загалом коротшим курсам лікування слід надавати перевагу там, де це можливо, оскільки коротші курси поліпшують комплієнс та зменшують імовірність селекції резистентних мікроорганізмів [18].

Американська академія педіатрії [3] для дітей молодшого віку та з тяжким перебігом ГСО рекомендує 10-денний курс антибіотиків. Для дітей 6 років і старших або з легким/помірним перебігом ГСО можна призначати 5-7-денний курс.

Тривалість лікування визначена також у російських рекомендаціях [1]. В дітей до 5 років і з тяжким перебігом ГСО антибіотикотерапія призначається на 10 днів (крім цефтриаксону). В дітей у віці понад 5 років з легким/помірним перебігом ГСО адекватним вважається курс 5-7 днів (за винятком цефтриаксону).

Усім світом – проти отиту

Загалом амоксицилін залишається препаратом вибору в усіх світових рекомендаціях. В багатьох з них в якості препарату вибору також пропонується амоксицилін/клавуланат з урахуванням зростання частоти виявлення бета-лактамазопродукуючих збудників. Збільшення дози амоксицилінового компонента (тобто призначення амоксицилін/клавуланата 90/6,4 мг/кг/добу) рекомендується за наявності резистентної інфекції чи неефективності початково застосованого лікування.

1. Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К., Геппе Н.А., Козлов Р.С и соавт. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике // Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. – 2007. – Вып. 2. Российская Федерация, Смоленск: МАКМАХ.
2. МОЗ України. Протокол лікування дітей на гострий середній отит. Наказ МОЗ України від 21.04.2005 № 181. Посилання на сайті <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3983>.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of acute otitis media // Pediatrics. - 2004;113:1451–1466.
4. Casey J.R, Pichichero M.E. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003 // Ped. Infect. Dis. J. - 2004;23:824–828.
5. Craig W.A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media // Ped. Infect. Dis. J. – 1996;15:255–259.
6. Dagan R., Hoberman A., Johnson C. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2001;20(9):829-837.
7. Dagan R., Johnson C.E., Mc Linn S. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2000;20:829-837.
8. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D. et al. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998;17:776-782.
9. Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M.A, Kugler K. Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from patients with community-acquired respiratory

- tract infections: antibacterial susceptibility patterns from the SENTRY antibacterial surveillance program (United States and Canada, 1997) // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1999;43:385-389.
10. Doern G.V., Pfaller M.A., Kugler K., Freeman J., Jones R.N. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program // *Clin. Infect. Dis.* - 1998;27:764-770.
 11. Dowell S.F., Butler J.C., Giebink G.S. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance // *Nurse Pract.* - 1999; 24(10 Suppl): 1-9.
 12. Hoberman A. Extra-strength amoxicillin-clavulanate (A/C-ES) vs. azithromycin (AZI) for acute otitis media (AOM) in children // 43rd Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2003. - Session 88 G-459.
 13. Hoberman A., Dagan R., Leibovitz E. et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2005; 24(6): 525-532.
 14. Jacobs M.R., Bajaksouzian S., Zilles A. et al. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 US Surveillance Study // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1999;43:1901-1908.
 15. Kozyrskyj A.L., Hildes-Ripstein E., Longstaffe S.E.A. et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: A meta-analysis // *JAMA.* - 1998;279:1736-1742.
 16. Leibovitz E. et al. Current management of pediatric acute otitis media // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* - 2010; 8(2),151-161.
 17. Pichichero M.E. Acute otitis media: Part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance // *Am. Fam. Phys.* - 2000; 61: 2410-2416.
 18. Pichichero M.E. Dynamics of antibiotic prescribing for children // *JAMA.* - 2002;287:23.
 19. Pichichero M.E., Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis, and tonsillopharyngitis. - *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1997;16:680-685.
 20. Pichichero M.E., Reiner S.A., Brook I. et al. Controversies in the medical management of persistent and recurrent otitis media // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* - 2000;109:2-12.
 21. Pignansky L., Leibovitz E., Raiz S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2003; 22(5): 405-413.
 22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care // Royal College of Physicians of Edinburgh. SIGN. - 66. - 2003.

Надійшла до редакції 04.03.10.

© Ф. Юрочко, 2010

AGMT/10/UA/02/03/2010/3242