

УДК [616.2-022-084:615.33]-057.36

Пилотное исследование длительной профилактики азитромицином острых бактериальных инфекций дыхательных путей у военнослужащих

А.И. Синопальников, Ю.А. Первов, М.Б. Богданов, А.Л. Раков

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, Москва

Введение

Азитромицин – азалид, характеризующийся высокой активностью в отношении большинства бактериальных возбудителей респираторных инфекций – *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydo-phila (Chlamydia) pneumoniae*, – и демонстрирующий длительное персистирование тканевых концентраций. Эти свойства делают препарат весьма привлекательным при его возможном использовании в рамках антибактериальной профилактики бактериальных инфекций дыхательных путей. Целью настоящего исследования явилась оценка профилактической эффективности азитромицина среди военнослужащих-новобранцев с высоким риском развития острых бактериальных инфекций дыхательных путей.

Методы

В исследование были включены 200 новобранцев, находившихся в одном учебном центре недалеко от Москвы. Участники исследования были разбиты на две группы (по 100 человек в каждой). Обе группы сопоставимы по демографическим данным, идентичными были и условия пребывания новобранцев в учебном центре. С целью диагностики *M. pneumoniae*- и *C. pneumoniae*-инфекций у всех новобранцев при включении в исследование и по его окончании (т.е. через 8 нед) осуществлялось взятие венозной крови для определения уровня IgM и IgG (ИФА) и IgA, IgM и IgG (МИФ) соответственно. Новобранцы, вошедшие в I группу, в течение 8 нед прини-

мали еженедельно по 0,5 г азитромицина внутрь под контролем медицинского персонала. Новобранцы, вошедшие во II группу, не получали антибактериальной профилактики. Статистический анализ осуществлялся с использованием критерия χ^2 .

Результаты

В I группе число эпизодов инфекции верхних дыхательных путей оказалось меньше, чем во II – 6 против 12 ($P>0,05$). Однако число эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония) в I группе оказалось достоверно меньше, чем во II – 4 против 13 ($P<0,05$). В обеих группах оказалось сопоставимым число новобранцев “серопозитивных” по *M. pneumoniae* (15 и 12 военнослужащих соответственно) и *C. pneumoniae* (37 и 43 военнослужащих соответственно). Число эпизодов сероконверсии, документирующей активное течение микоплазменной и хламидийной инфекций, оказалось меньше среди новобранцев, получавших азитромицин – 2 против 8 эпизодов *M. pneumoniae*-инфекции и 3 против 7 эпизодов *C. pneumoniae*-инфекции, – но эти различия оказались недостоверными ($P>0,05$).

Заключение

Еженедельная профилактика азитромицином среди военнослужащих-новобранцев в зимний период приводит к снижению частоты эпизодов инфекции нижних дыхательных путей при отсутствии достоверных различий в частоте эпизодов инфекции верхних дыхательных путей среди новобранцев, получавших и не получавших антибактериальную профилактику. Последнее, возможно, объясняется большим этиологическим значением вирусной респираторной инфекции.

Ключевые слова: азитромицин, профилактика, бактериальные инфекции дыхательных путей, военнослужащие.

Контактный адрес:

А.И. Синопальников

105229, г. Москва, Госпитальная пл., 3,

ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, кафедра терапии ГИУВ МО РФ

Тел./факс: (095) 263-5372

Эл. почта: aisyn@glasnet.ru

Pilot Study of Long-term Azithromycin Prophylaxis of Acute Bacterial Infections of Respiratory Tract in Military Persons

A.I. Synopalnikov, J.A. Pervov, M.B. Bogdanov, A.L. Rakov

Chair of Therapy, State Medical Institute of Postgraduate Course, Ministry of Defense, Russia

Introduction

Azithromycin is an azalide with high activity against most frequent pathogens causing respiratory community-acquired infections – *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, – and long tissue concentrations. These features make it very attractive for use in prophylaxis of bacterial respiratory tract infections. The objective of this study was to determine azithromycin ability to prevent respiratory tract infection during winter period among military recruits.

Methods

Two groups of military recruits (100 males in each group) were entered the same training center near Moscow in January 1999. There were no differences in weight, health status, training programs, living conditions, and medical control. Serological identification before inclusion in the trial and afterwards for *M. pneumoniae* was performed by ELISA (IgG and IgM), *C. pneumoniae* was identified by MIF (IgA, IgM and IgG). Recruits in the first group were randomized to receive azithromycin 0,5g once a week for 8 weeks (January – February) under doctor's control. The second group recruits made similar visits to doctor but did not receive azithromycin. The statistic evaluation was performed by χ^2 -test.

Results

Among azithromycin group upper respiratory

tract infections occurred in 6 versus 12 recruits in control group (statistically not significant, $p > 0,05$). Lower respiratory tract infections (bronchitis and pneumonia) were developed in 4 recruits in azithromycin group and in 13 – in control group ($p < 0,05$).

Seropositive reaction for *C. pneumoniae* among azithromycin group was found in 37 recruits versus 43 in control group, for *Mycoplasma pneumoniae* in 15 recruits from azithromycin group versus 12 among control group (difference not valid, $p > 0,05$). Seroconversion which indicate active process in azithromycin group was lower than in control group (2 recruits for *M. pneumoniae*, 3 recruits for *C. pneumoniae* versus 8 recruits for *M. pneumoniae* and 7 recruits for *C. pneumoniae*, respectively) but the differences were not statistically significant ($p > 0,05$).

Both groups have similar level of unfavorable events.

Conclusion

Weekly azithromycin prophylaxis among healthy recruits during winter period reduce frequency of lower respiratory tract infections. Reduction of upper respiratory tract infections in this trial was not statistically significant which could be reflected by the high frequency of occurrence of viruses in this pathology.

Key words: azithromycin, prophylaxis, bacterial infection of respiratory tract, military persons.

Введение

Общеизвестно, что острые бактериальные инфекции дыхательных путей ввиду их широкой распространенности остаются чрезвычайно актуальной проблемой в организованных коллективах, прежде всего для военнослужащих-новобранцев. В связи с этим предпринимались и предпринимаются многочисленные попытки минимизировать заболеваемость респираторными инфекциями указанного контингента. Собственно исследования респираторных инфекций у военнослужащих послужили отправной точкой в разработке большого числа вакцин и режимов антибактериальной профилактики [9, 10]. В последующем эти режимы вакцина-

ции и антибиотикопрофилактики доказали свою эффективность и у гражданских контингентов.

Начиная с 50-х годов внутримышечные инъекции бензатин бензилпенициллина (бензатин пенициллина G) стали использовать для профилактики инфекции, вызываемой бета-гемолитическим стрептококком группы А (*Streptococcus pyogenes*), и борьбы против групповых случаев/эпидемий пневмококковой пневмонии у военнослужащих-новобранцев (табл. 1).

В целом подобный режим антибиотикопрофилактики оказался безопасным и эффективным. Однако сообщения о всевозрастающей распространенности пенициллинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* создали определенные

Таблица 1. Антибиотикопрофилактика респираторных инфекций: хронология, преимущества, недостатки

Авторы, год	Препарат	Преимущества	Недостатки
Davis J., Schmidt W.C., 1957 [5], Morris A.J., Rammelkamp C.H., 1957 [15], Schreier A.J. et al., 1958 [18], Thomas R.J. et al., 1988 [19], Reichler M. et al., 1991 [17]	Бензатин пенициллин G	Доказанная эффективность в отношении <i>S. pyogenes</i> - и <i>S. pneumoniae</i> -инфекций. Простота режима дозирования – 1 200 000 ЕД внутримышечно однократно	Ограниченный спектр антибактериальной активности (отсутствие активности против внутриклеточных возбудителей респираторных инфекций, <i>H. influenzae</i>). Распространение пенициллинорезистентных штаммов <i>S. pneumoniae</i> . Аллергические реакции
Fujikawa J. et al., 1992 [7]	Эритромицин	ЛБолее адекватный задачам антибиотикопрофилактики респираторных инфекций спектр антимикробной активности (исключение – не активен <i>in vitro</i> против <i>H. influenzae</i>)	Неудобство режима дозирования: 250 мг внутрь 2 раза в сутки течение 60 дней. Высокая частота нежелательных гастроинтестинальных явлений
Gray G.C. et al., 1998 [11], Klausner J.D. et al., 1998 [12]	Азитромицин	Близкий к оптимальному спектр антибактериальной активности. Простота режима дозирования – 500 мг внутрь 1 раз в неделю	Селекция и распространение резистентных штаммов? Фармакоэкономическая целесообразность?

проблемы при проведении традиционной антибиотикопрофилактики у военнослужащих. Не вызвало сомнений, что бензатин пенициллин G необходим альтернативный режим антибиотикопрофилактики – более простой и безопасный, особенно у лиц с аллергией к пенициллинам.

В последние годы предпринимались попытки использовать в рамках антибактериальной профилактики назначение малых доз эритромицина внутрь (250 мг 2 раза в сутки на протяжении 60 дней), однако необходимость приема препарата 2 раза в день и известные нежелательные гастроинтестинальные явления, очевидно, будут создавать трудноразрешимую проблему низкой комплаентности.

В идеале перспективный антибиотик для профилактики инфекций дыхательных путей должен обладать активностью не только против грамположительных кокков, но и таких значимых для военнослужащих патогенов, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Поэтому азитромицин с продолжительным периодом полувыведения и активностью в отношении большинства возбудителей респираторных инфекций является логическим кандидатом в качестве приемлемой альтернативы пенициллину.

Целью настоящего исследования явилась оценка профилактической эффективности азитромицина у военнослужащих-новобранцев с высоким риском развития острых бактериальных инфекций дыхательных путей в первые месяцы пребывания в учебном центре.

Материал и методы

В качестве объекта открытого проспективного нерандомизированного сравнительного исследования был избран учебный центр одной из сухопутных дивизий, базирующихся в средней полосе России. В ноябре – декабре 1998 г. были включены в исследование 200 новобранцев мужского пола в возрасте 18 – 20 лет. В ближайшие 48 ч после поступления новобранцев в учебное подразделение и подписания ими информированного согласия их включали в исследование. В исследование не включали лиц с анамнестическими указаниями на аллергические реакции к эритромицину, а также тех, кто на этапе отбора демонстрировал соответствующие признаки респираторной инфекции. Перед поступлением в учебное подразделение новобранцев не вакцинировали.

Участники исследования – новобранцы 2 рот учебного центра – были разбиты на 2 группы соответственно их приписке к конкретному подразделению: вошедшие в I группу (100 человек) на протяжении 8 нед принимали еженедельно 500 мг азитромицина внутрь (1 таблетка) под контролем медицинского персонала. Новобранцам, вошедшим во II группу (100 человек), антибактериальную профилактику не назначали.

На этапе включения в исследование на всех участников заводили стандартизованные карты, в которых регистрировали симптомы острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей (диагноз пневмонии помимо учета клинических и аускультативных признаков предполагал обязательную рентгенологическую документацию очагово-инфильт-

ративного поражения легких), обращения за медицинской помощью, диагноз заболевания, принятые врачебные мероприятия, самооценку самочувствия.

Для военнослужащих, принимавших азитромицин, были предусмотрены также следующие вопросы: число принятых таблеток препарата и причины, по которым пропускался прием очередной дозы.

С целью иммуносерологической диагностики ряда респираторных инфекций у всех новобранцев при включении в исследование (первые 48 ч с момента поступления в учебное подразделение) и по его окончании (в ближайшие 48 ч после завершения 8-недельного наблюдения) предусматривали взятие 10–12 мл крови из срединной локтевой вены.

Диагностика инфекции, вызванной *S. pyogenes*, осуществлялась путем обнаружения антистрептолизина О в реакции микротитрации [13, 14]. Двукратное повышение титра в парных сыворотках крови, взятой при включении в исследование и по его окончании, свидетельствовало об актуальной инфекции, вызванной *S. pyogenes* [8].

Для идентификации *S. pneumoniae*-инфекции методом микроиммунофлюоресценции определяли титры специфических антител классов IgG, IgA и IgM. Острая хламидийная инфекция констатировалась в тех случаях, когда выявлялась четырехкратное повышение титра IgA или IgG либо значимое однократное повышение титра соответствующих антител: IgM \geq 1:16, IgG \geq 1: 512 или IgA \geq 1:256. Диагностика “анамнестической” инфекции основывалась на обнаружении специфического IgG в титре \geq 1:16, но \leq 1:512 [2, 6, 16].

Идентификация микоплазменной инфекции проводилась путем исследования титров IgG и IgM методом иммуноферментного анализа. Четырехкратное повышение титра IgG или IgM или трансформация IgM из негативных в позитивные рассматривались как свидетельство активной *M. pneumoniae*-инфекции. Перенесенную микоплазменную инфекцию констатировали при обнаружении IgG в титре $>$ 1:8 [3].

Нулевая гипотеза об отсутствии различий в частоте острых бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в исследуемой и контрольной группах новобранцев проверялась с использованием непараметрического критерия согласия χ^2 (хи-квадрат) К. Пирсона.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Главного военно-медицинского управления МО РФ.

Результаты исследования

Обе сравниваемые группы оказались сопоставимыми по демографическим данным. Идентичными

являлись и условия пребывания участников исследования в учебном центре (размещение, распорядок дня, классные занятия и полевые учения, питание). Частота “серопозитивных” лиц, то есть имевших в прошлом контакт с микоплазменной или хламидийной инфекциями, в обеих группах оказалась сопоставимой. Так, антимиоплазменные IgG в титре $>$ 1:8 (при отсутствии феномена сероконверсии) определялись в I группе в 12% случаев, а во II – в 15%. Сходной в I и II группах оказалась и частота “серопозитивных” по *S. pneumoniae*-инфекции – 43 и 37% соответственно.

В целом в течение 8-недельного наблюдения за 200 новобранцами у 35 (17,5%) имелись симптомы острой инфекции верхних или нижних дыхательных путей, в частности кашель, лихорадка (выше 37,5°C), боли в горле, явления ринита продолжительностью более 24 ч.

У новобранцев, получавших азитромицин, отмечено меньшее число инфекций верхних и нижних дыхательных путей (табл. 2). При этом различия частоты эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония) у обследуемых I и II групп были статистически значимыми ($p = 0,022$). Снижение же частоты инфекций верхних дыхательных путей на имеющейся выборке было недостоверным, что, возможно, связано с преимущественно вирусной этиологией указанной патологии.

Небезынтересен тот факт, что профилактический прием азитромицина ассоциировался с меньшей частотой серологически верифицированных стрептококковой, микоплазменной или хламидийной инфекций (табл. 3). Впрочем, ограниченное число наблюдений не позволило утвердиться в статистически достоверном характере выявленной тенденции.

Обсуждение результатов

Настоящее открытое проспективное нерандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности профилактического приема азитромицина (500 мг еженедельно на протяжении 8 нед) проведено в популяции молодых мужчин с высоким риском острого респираторного заболевания. К сожалению, у большинства новобранцев (60–70%) не удастся установить этиологию пневмонии. Использование для этиологической ориентированности результатов микробиологического исследования мазков из зева необоснованно и ведет к неоправданному материальным затратам, поскольку большинство бактериальных респираторных патогенов является частью нормальной орофарингеальной микрофлоры. В связи с этим ретроспективное иммуносерологическое подтверждение активной респираторной инфекции представляется более корректным.

Таблица 2. Частота эпизодов инфекций верхних и нижних дыхательных путей у военнослужащих-новобранцев, получавших и не получавших антибиотикопрофилактику, абс. число

Группа наблюдения	Инфекции верхних дыхательных путей	Инфекции нижних дыхательных путей
I	6	4
II	12	13
p	0,138	0,022

Полученные нами данные, вполне согласуясь с результатами масштабных эпидемиологических исследований [10], свидетельствуют, что ключевыми бактериальными возбудителями респираторных инфекций у военнослужащих-новобранцев наряду со *S. pneumoniae* являются, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Азитромицин, спектр действия которого соответствует данному перечню респираторных патогенов, продемонстрировал достоверное профилактическое действие на возбудителей инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония). При использовании известной формулы определения numbers needed to treat – NNT [4], то есть числа лиц, которым необходимо проведение соответствующего режима антибиотикопрофилактики для предотвращения одного случая заболевания (применительно к нашей ситуации – одного случая острого бронхита или пневмонии), согласно которой

$$NNT = \frac{1 + [A \times (B - 1)]}{A \times (B - 1) \times (A - 1)}$$

где *A* – риск заболевания лиц, не прошедших антибиотикопрофилактику, *B* – риск заболевания лиц, которым был назначен соответствующий режим антибактериальной профилактики, нами установлено, что для профилактики одного эпизода инфекции нижних дыхательных путей необходим 8-недельный прием азитромицина 8 военнослужащими-новобранцами.

Профилактическая эффективность длительного приема азитромицина была отчасти продемонстрирована и при иммуносерологической диагностике *S. pyogenes*-, *M. pneumoniae*- и *C. pneumoniae*-инфекций.

Таблица 3. Частота серологически верифицированных респираторных инфекций у военнослужащих-новобранцев, получавших и не получавших антибиотикопрофилактику, абс. число

Группа наблюдения	<i>S. pyogenes</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>
I	1	2	3
II	5	8	7
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Традиционно стратегия антибиотикопрофилактики респираторных инфекций у новобранцев предполагала однократное введение бензатин бензилпенициллина при поступлении в учебный центр, где они находились в ближайшие 6–8 нед [1]. Данный подход долгие годы признавался стандартной процедурой антибактериальной профилактики.

Исследование показало превентивную активность азитромицина против *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* (речь идет о профилактике указанных инфекций, подтверждаемой иммуносерологически). Привлекательность назначения азитромицина состоит, очевидно, и в простоте приема (один раз в неделю), что выгодно отличает его от режима антибиотикопрофилактики эритромицином (2 раза в день). Здесь же следует упомянуть и о риске нежелательных явлений, связанных с введением депо-пенициллинов (аллергия на пенициллины, постинъекционные абсцессы).

Впрочем, хотя эффективность, безопасность и комплаентность указывают на определенные преимущества азитромицина, стоимость препарата является определенным сдерживающим фактором широкому позиционированию данного режима антибиотикопрофилактики респираторных инфекций. Хотя и здесь прямые ценовые сравнения (азитромицин vs. бензатин бензилпенициллин или эритромицин) вряд ли уместны, поскольку в рассматриваемой ситуации необходимо учитывать более широкий круг благоприятных последствий приема азитромицина. Последнее же, очевидно, нуждается в проведении соответствующего аналитического сравнительного исследования стоимости/эффект.

Еще один очень важный аспект: профилактический прием азитромицина потенциально может привести к селекции антибиотикорезистентных штаммов, в первую очередь *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, что заставляет осуществлять мониторинг резистентности к этому препарату. В связи с этим представляется маловероятным, что азитромицин уже в самое ближайшее время вытеснит традиционные режимы антибиотикопрофилактики (бензатин бен-

зилпенициллин) и станет рассматриваться как рутинное антибактериальное средство для профилактики острых бактериальных инфекций дыхательных путей в формируемых воинских коллективах.

Заключение

Итак, в рамках открытого проспективного нерандомизированного сравнительного исследования оценена профилактическая эффективность азитромицина (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 нед) против ряда возбудителей бактериальных респираторных инфекций у военнослужащих. В течение 2-месячного пребывания 200 новобранцев (из них 100 принимали азитромицин, 100 не получали антибиотикопрофилактику) в учебном центре анализировали известные клинические и иммуносерологические признаки острых бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Как показали результаты исследования, в груп-

пе новобранцев, принимавших азитромицин, достоверно меньшим оказалось число эпизодов инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, пневмония). Были также получены и иммуносерологические свидетельства протективного действия азитромицина в отношении *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Впрочем, в последнем случае эти свидетельства не носили статистически достоверного характера, возможно, ввиду ограниченного числа наблюдений.

Учитывая изложенное, а также тот факт, что нам, очевидно, не удалось избежать предвзятости в оценке результатов нерандомизированного отбора обследуемых, необходимы дальнейшие исследования клинической, микробиологической и фармакоэкономической эффективности профилактического приема азитромицина по предотвращению острых бактериальных инфекций дыхательных путей в организованных коллективах.

Литература

1. Диагностика, лечение, медицинская реабилитация и профилактика ревматизма. Метод. указания МО СССР. М.; 1984. 72 с.
2. Blasi F. Laboratory procedures for identifying respiratory pathogens. *Eur Resp Rev* 1996;6:235-9.
3. Cassel G.H., Gambill G., Duffy L. ELISA in respiratory infections of humans. In: Tull J.G., Razin S., editors. *Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology*. New York: Academic Press; 1996. p. 123-36.
4. Cook R.J., Sackett D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br Med J* 1995;310:452-4.
5. Davis J., Schmidt W.C. Benzathine penicillin G effectiveness in the prevention of streptococcal infections in a heavily exposed population. *N Engl J Med* 1957; 256:339-42.
6. Ferraro M.J. Limitations in laboratory diagnosis of community-acquired pneumoniae and acute exacerbations of chronic bronchitis. *Hosp Med* 1997;33:14-7.
7. Fujikawa J., Struewing J.P., Hyams K.C., et al. Oral erythromycin prophylaxis against *Streptococcus pyogenes* infection in penicillin-allergic military recruits: a randomized clinical trial. *J Inf Dis* 1992;166:162-5.
8. Gray G.C., Struewing J.P., Hyams K.C., et al. Interpreting a single anti-streptolysin O test: a comparison of the "upper limit of normal" and "likelihood ratio methods". *J Clin Epidemiol* 1993;46:181-5.
9. Gray G.C., Mitchell B.S., Tueller J.E., et al. Adult pneumonia hospitalizations in the US Navy: rates and risk factors for 6,522 admissions, 1981–1991. *Am J Epidemiol* 1994;139:793-802.
10. Gray G.C. Acute respiratory disease in the military. *Federal Practitioner* 1995;12:27-33.
11. Garay G.C., McPhate D.C., Leinonen M., et al. Weekly oral azithromycin as prophylaxis for agents causing acute respiratory disease. *Clin Inf Dis* 1998;28:103-10.
12. Klausner J.D., Passaro D., Rosenberg J. et al. Enhanced control of an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* with azithromycin prophylaxis. *J Infect Dis* 1998;177:161-6.
13. Klein G.C., Moody M.D., Baker C.N., et al. Micro anti-streptolysin O test. *Appl Microbiol* 1968;16:184-5.
14. Klein G.C., Hall E.C., Baker C.N., et al. Micro anti-streptolysin O test: comparison of micro and macro techniques. *Am J Clin Pathol* 1970;53:159-62.
15. Morris A.J., Rammelkamp C.H. Benzathine penicillin G in the prevention of streptococci infections. *JAMA* 1957;165:664-7.
16. Quinn T.C. Diagnosis of atypical pneumonias: Legionella, Chlamydia, and Mycoplasma infections. *Ann Intern Med* 1996;124:585-99.
17. Reichler M., Reynolds R., Schwartz B., et al. Epidemic of pneumococcal pneumonia at a military training camp [abstract no. 49]. In: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). Washington, DC: American Society for Microbiology; 1991.
18. Schreier A.J., Hockett V.E., Seal J.R. Mass prophylaxis of epidemic streptococcal infections with benzathine penicillin G. *N Engl J Med* 1958;258:1231-8.
19. Thomas R.J., Conwill D.E., Morton D.E., et al. Penicillin prophylaxis for streptococcal infections in the United States Navy and Marine Corps recruit camps, 1951–1985. *Rev Infect Dis* 1988;10:125-30.