

Підходи до лікування захворювань нижніх дихальних шляхів: вибір антибактеріального препарату з урахуванням міжнародних рекомендацій

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(6):314-319. doi: 10.22141/2312-413x.6.6.2018.151479

Резюме. Гострі інфекції дихальних шляхів є провідною причиною захворюваності й смертності дітей у всьому світі, особливо дітей раннього віку. Вирішення питання про необхідність призначення антибактеріальної терапії залишається складною проблемою. Підходи до лікування децю розрізняються в різних країнах залежно від економічного статусу, застосування масової вакцинації проти пневмококу й *Haemophilus influenzae b*, місцевого рівня резистентності основних збудників респіраторних інфекцій. У статті наведені дані міжнародних рекомендацій з антибактеріальної терапії інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Ключові слова: інфекції нижніх дихальних шляхів; діти; пневмонія; бронхіт; антибіотики; азитроміцин

Гострі інфекції дихальних шляхів (ДШ) є провідною причиною захворюваності й смертності дітей у всьому світі. Інфекції нижніх ДШ посідають шосте місце в структурі смертності в усіх вікових групах і третє місце — у дітей віком до 5 років [1]. Вони призводять до 20 % випадків смерті дітей у віці до 5 років життя у всьому світі, 90 % з яких припадають на пневмонію [2]. Фактори ризику зараження респіраторними інфекціями включають соціально-економічні чинники (низькі доходи населення, скучення людей, низький рівень освіти батьків), раннє припинення грудного вигодовування, низьку масу тіла при народженні, недоїдання, пасивне куріння [3, 4]. Загальний рівень смертності від хвороб органів дихання в Україні становить 32,6–35,7 випадку на 100 тис. населення, від пневмонії — 11,6–14,1 випадку на 100 тис. населення [5].

До інфекцій нижніх ДШ відносять бронхіт, бронхіоліт, пневмонію.

Гострий бронхіт, як правило, має вірусну природу — 85–95 % випадків [6, 7]. Спричинити захворювання можуть віруси грипу А і В, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, коронавірус, аденовірус, риновіруси й деякі інші [6]. До бактеріальних чинників бронхітів належать *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*,

Bordetella pertussis [8]. Спостерігаються періодичні спалахи бронхітів, викликані *M.pneumoniae*, особливо серед молодих людей [9]. Для цієї інфекції характерні лихоманка, фарингіт, міалгії, головний біль, астения й позалегеневі ускладнення [2]. Характерними проявами інфекції, що викликана *S.pneumoniae*, є фарингіт, ларингіт, бронхіт із незначним підвищенням температури тіла й тривалим кашлем, переважно сухим [2]. *S.pneumoniae* і *H.influenzae* нечасто викликають гострий і хронічний бронхіт [10]. Незважаючи на те, що до 95 % бронхітів мають вірусну природу, лікарі призначають антибактеріальні препарати в 70–90 % випадків лікування захворювання [11].

Бронхіоліт — це гостра інфекція дрібних дихальних шляхів (бронхіол), що переважно вражає дітей раннього віку, часто віком від 2 до 24 місяців. Хвороба має сезонний характер, із піками взимку в помірному кліматі й під час сезону дощів — у тропічному кліматі [12]. Бронхіоліт характеризується гострим запаленням, набряком і некрозом епітеліальних клітин, що вистилають дрібні дихальні шляхи, із збільшенням утворення слизу. Захворювання зазвичай починається з риніту й кашлю, далі може прогресувати до тахіпноє, задишки, хрипів, участі допоміжної мускулатури та/або крил носу в акті дихання [13]. Найчастіше бронхіоліт викли-

кається респіраторно-синцитіальним вірусом (RSV). 90 % дітей протягом перших 2 років життя інфікуються RSV, до 40 % з них мають інфекції нижніх дихальних шляхів під час первинної інфекції [13]. Зараження RSV не дає постійного або довготривалого імунітету, причому реінфікування може відбуватися протягом усього життя. Інші віруси, що можуть викликати бронхіоліт, включають риновірус людини, метапневмовірус людини, вірус грипу й парагрипу, аденовірус, коронавірус. При дослідженні стаціонарних і амбулаторних пацієнтів із бронхіолітом у 76 % хворих виявляли RSV, у 39 % — риновірус, у 10 % — вірус грипу, у 2 % — коронавірус, у 3 % — метапневмовірус, у 1 % — віруси парагрипу (деякі пацієнти мали коінфекцію) [13].

Пневмонія є однією з провідних причин смертності серед дітей віком до 5 років життя. Вона викликає 16–19 % усіх смертей у дітей цієї вікової групи, що становить 2 мільйони випадків на рік [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі реєструється 156 мільйонів нових епізодів пневмонії, з яких 151 мільйон — у країнах, що розвиваються [14]. Це становить 0,29 випадку на кожну дитину в країнах, що розвиваються, і 0,05 випадку — в розвинених країнах. Більшість випадків пневмонії зареєстровано в Індії (43 млн), Китаї (21 млн) і Пакистані (10 млн). До 5 % дітей дошкільного віку в країнах Європи щорічно хворіють на позалікарняну пневмонію (ПЛП) [14]. У країнах Європи рівень захворюваності на пневмонію (за наявності температури, відповідної клініки, інфільтратів на рентгенограмі) становить 33 випадки на 10 000 серед дітей віком до 5 років і 14,5 випадку — на 10 000 дітей віком від 0 до 16 років [15]. Близько 7–13 % дітей мають тяжкий перебіг захворювання й потребують госпіталізації. В Україні рівень захворюваності на пневмонію становить 394,2–458,3 випадку на 100 тис. населення. Найвищі рівні захворюваності на пневмонію спостерігаються в Київській (827,7 випадку на 100 тис. населення), Житомирській (677,4 випадку на 100 тис. населення) і Полтавській (659,8 на 100 тис. населення) областях [5]. Провідними факторами ризику, що сприяють захворюванню на пневмонію, є штучне вигодовування, недоїдання, низька маса тіла при народженні, забруднення повітря в приміщенні, скупчення людей і відсутність імунізації.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ діагноз пневмонії в дитини встановлюється за наявності тахіпноє й кашлю або утрудненого дихання. При цьому не потрібні рентгенологічне підтвердження діагнозу й наявність лихоманки, але в розвинених країнах діагноз пневмонії зазвичай підтверджується відповідними даними рентгенологічного дослідження. У зв'язку з тим, що у світі існують різні підходи до діагностики пневмонії, показники захворюваності в різних країнах можуть розрізнятися [15]. Наприклад, у дітей віком від 0 до 2 років життя в Сполучених Штатах Америки на основі клінічних даних частота пневмонії становила 129,6 випадку на 10 тис. населення, а в Норвегії, за клінічними та рентгенологічними даними, — 42,1 випадку на 10 тис. населення [15].

Найбільш поширеними збудниками пневмонії в дітей є *S.pneumoniae*, *H.influenzae* й респіраторно-синцитіальний вірус [2]. Однак залежно від віку дитини й географічного регіону етіологічна структура може змінюватись. У новонароджених і дітей, молодших від 3 тижнів життя, ПЛП найчастіше викликають стрептококи групи В і грамнегативні кишкові бактерії, які вони часто отримують від матері шляхом вертикальної передачі [6]. У дітей віком від 3 тижнів до 6 років найпоширенішими етіологічними агентами ПЛП є *S.pneumoniae* й респіраторні віруси [7]. *M.pneumoniae* та *C.pneumoniae* є частими бактеріальними причинами ПЛП у дітей, старших за 5 років життя [7, 9]. У деяких регіонах основними збудниками пневмонії в дітей можуть бути риновіруси, бокавіруси, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *H.influenza*, *Haemophilus parainfluenzae* (3,3 %) [10, 16].

Внутрішньолікарняні пневмонії найчастіше викликаються *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* і *Pseudomonas aeruginosa*. Рання пневмонія новонароджених, коли вони інфікуються внутрішньоутробно або протягом першого тижня життя, викликається грамнегативними бактеріями, особливо *Klebsiella* spp., і грампозитивними організмами, головним чином *S.pneumoniae*, *Streptococcus* групи *b* і *S.aureus* [7, 9]. Грамнегативні бактерії відповідають за 30 % нозокоміальних пневмоній у новонароджених. Навпаки, грампозитивні бактерії відповідають за найбільшу частку внутрішньолікарняних пневмоній у пізньому неонатальному періоді. Більшість збудників внутрішньолікарняних пневмоній є нечутливими до багатьох антибактеріальних препаратів. У першу чергу це метицилін-стійкий *S.aureus* (MRSA), коагулазонегативні стафілококи (переважно *Staphylococcus epidermidis*) і стійкі до ванкомицину ентерококи [7, 9].

У дітей, які не отримували попередню антибактеріальну терапію, основними бактеріальними збудниками пневмонії в країнах, що розвиваються, є *S.pneumoniae* та *H.influenzae* типу *b* (Hib). У дітей із вірусом імунодефіциту людини бактеріальна інфекція залишається основною причиною смертності від пневмонії, однак *Pneumocystis jirovecii* та *Mycobacterium tuberculosis* є найбільш частими причинами пневмонії [15].

Масове застосування вакцинації проти Hib і пневмококової кон'югованої вакцини (PCV) знизило на 5,86 % смертність від респіраторної інфекції, що викликана Hib, у дітей віком до 5 років і на 7–24 % — смертність від пневмококової пневмонії в усьому світі залежно від рівня охоплення вакцинацією [1]. За даними Кокранівського огляду 11 рандомізованих контрольованих досліджень із залученням 57 015 дітей, які отримали пневмококову кон'юговану вакцину, і 56 029 дітей контрольної групи, застосування вакцини знизило на 27 % частоту радіологічно підтвердженої пневмонії, на 6 % — клінічної пневмонії і на 11 % — рівень смертності від інвазивних пневмококових захворювань [17]. Упровадження PCV (наприклад, PCV7) різко знизило рівень інвазивних пневмококових захворювань,

викликаних вакцинальними штамми пневмококів, але зріс рівень захворювань, викликаних невакцинальними штамми. Так, у Великобританії до 2010 року знов почав зростати загальний рівень інвазивних пневмококових захворювань і наблизитись до показників до введення PCV7 [18], у зв'язку з чим PCV7 замінили на PCV13.

Атипові мікроорганізми відіграють суттєву роль в етіології інфекцій нижніх дихальних шляхів. Так, за даними I.C. Michelow (2004), серед 154 дітей, які проходили стаціонарне лікування з приводу інфекцій нижніх дихальних шляхів, *M.pneumoniae* і *S.pneumoniae* були етіологічними чинниками в 14 і 9 % пацієнтів відповідно [19]. За даними інших дослідників, до 40 % позалікарняних пневмоній у дітей віком до 5 років життя викликаються *M.pneumoniae* [20]. При цьому *M.pneumoniae* може спричинити різні неврологічні ускладнення, включаючи асептичний менінгіт, поперечний мієліт, мозочкову атаксію, синдром Гійєна — Барре [5], енцефалопатії, ішемічні інсульту [21]. Частота неврологічних ускладнень, викликаних *M.pneumoniae*, коливається від 1 до 4,8 % [22], при цьому суттєво зростає рівень летальності. У метааналізі, у який входили 12 клінічних досліджень із включенням 2585 хворих із раком легень і 2595 осіб групи контролю, виявили асоціацію між раком легень і попередньо перенесеною інфекцією, викликану *S.pneumoniae* [23]. Також було встановлено, що хворі з бронхіальною астмою мають вищий рівень *S.pneumoniae*-специфічних IgE ($p = 0,001$) порівняно із здоровими людьми, а хворі з постійною тяжкою формою астми мають вірогідно вищий відсоток позитивних результатів на *S.pneumoniae*-специфічні IgE порівняно з хворими з легкою формою астми (79 % проти 21 %, $p = 0,002$) [24].

При визначенні лікувальної тактики й виборі антибактеріального препарату допомагають дані про чутливість циркулюючих штамів до антибактеріальних препаратів у даному регіоні. В Україні в 2010 році було організовано й розпочато проведення першого повноцінного мікробіологічного скринінгового дослідження з вивчення поширеності антибіотикорезистентних штамів *S.pneumoniae* і *H.influenzae*, що були виділені в дітей і дорослих із позагоспітальними інфекціями дихальних шляхів, у різних регіонах України. Воно виконувалось у рамках міжнародної програми SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) за схемою багатоцентрового порівняльного контрольованого дослідження. Аналіз результатів показав, що в Україні активність макролідів відносно пневмококів перебуває на рівні 88,1 %, що дещо перевищує активність пеніциліну (87,3 %). Чутливість *S.pneumoniae* до ко-тримоксазолу виявилась дуже низькою — лише 9,7 %. Більшість антибіотиків, що вивчались, були активними щодо *H.influenzae*. Лише 6 % штамів збудника були нечутливими до ампіциліну, що пов'язано з продукуванням ними β -лактамаз. До 40,0 % штамів гемофільної палички були стійкими до ко-тримоксазолу [25].

При лікуванні інфекцій дихальних шляхів з огляду на етіологічну структуру не слід призначати антибіоти-

ки всім хворим. Відповідно до рекомендацій National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2008) антибіотики слід призначати хворим з інфекціями дихальних шляхів у таких ситуаціях [26]:

- при тяжкому стані пацієнта;
- якщо в пацієнта є симптоми й ознаки, що свідчать про тяжке захворювання та/або ускладнення (пневмонія, мастоїдит, перитонзиллярний абсцес, перитонзиллярний целюліт, інтраорбітальні й внутрішньочерепні ускладнення);
- якщо пацієнт має високий ризик тяжких ускладнень через наявність супутньої патології (хворі з тяжкими захворюваннями серця, легень, нирок, печінки або нервово-м'язовими захворюваннями, імунодефіцитом, муковісцидозом, недоношені малюки);
- пацієнти, старші від 65 років, із гострим кашлем і двома або більше наведеними нижче критеріями або старші від 80 років із гострим кашлем і одним або більше з таких критеріїв:
 - госпіталізація в минулому році;
 - діабет 1-го або 2-го типу;
 - застійна серцева недостатність в анамнезі;
 - прийом пероральних глюкокортикостероїдів.

Для лікування пневмонії легкого ступеня тяжкості рекомендується як стартову терапію призначати амоксцилін. За наявності алергії на пеніцилін призначаються макроліди або тетрациклін. Тривалість антибактеріальної терапії пневмонії легкого ступеня становить мінімум 5 днів. Більша тривалість розглядається за відсутності позитивної динаміки після 3 днів терапії. При середній тяжкості пневмонії NICE рекомендує призначити подвійну терапію амоксциліном і макролідним антибіотиком. При тяжких формах призначають захищені від бета-лактамаз бета-лактами (ко-амоксиклав, цефотаксим, цефтаролін фозаміл, цефтріаксон, цефуроксим, піперацилін із тазобактамом) одночасно з макролідами [27, 28]. Тривалість терапії пневмонії середнього й тяжкого ступеня становить 7–10 днів.

Pediatric Infectious Diseases Society, Infectious Diseases Society of America не рекомендують призначати антибіотики всім дітям дошкільного віку з пневмоніями через низьку ймовірність бактеріальної етіології захворювання. Амоксцилін рекомендується як препарат першої лінії для лікування попередньо здорових, повністю вакцинованих дітей із легким і середнім ступенем тяжкості пневмонії за наявності підозри на бактеріальну природу захворювання. Як альтернативні препарати застосовуються цефалоспорины другого або третього покоління (цефподоксим, цефуроксим, цефпрозил), пероральний левофлоксацин, пероральний лінезолід. При підозрі на наявність атипичних збудників пневмонії призначають макроліди (азитроміцин). В умовах стаціонару повністю щепленим дітям призначається ампіцилін або пеніцилін G, цефалоспорины третього покоління (цефтріаксон або цефотаксим) (неповністю щепленим за наявності резистентності до пеніцилінів), кліндаміцин, ванкоміцин, бета-лактами поєднують з макролідами при підозрі на атипичну флору або з ванкоміцином — при підозрі на наявність *S.aureus* [29].

Відповідно до рекомендацій British Thoracic Society (BTS) і American Academy of Pediatrics антибіотики слід призначати всім дітям із пневмонією, тому що відрізнити вірусну пневмонію від бактеріальної дуже складно [15, 30]. Тільки діти віком до 2 років із легкими симптомами інфекції нижніх відділів дихальних шляхів з малою ймовірністю можуть мати пневмонію, тому лише при збереженні симптомів рекомендується повернутись до цього питання. Амоксицилін рекомендований як препаратом першої лінії перорального антибіотика. Альтернативними препаратами є ко-амоксиклав, цефаклор, еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин. Макроліди рекомендують додати до терапії препаратом першої лінії за відсутності відповіді на неї. Також макроліди (азитроміцин) призначаються при підозрі на наявність *M.pneumoniae* і *S.pneumoniae*.

Згідно з французькими рекомендаціями при лікуванні бронхіту в дітей антибіотикотерапія призначається при підвищенні температури тіла (> 38,5 °C), що зберігається понад 3 дні. У дітей віком до 3 років рекомендується застосовувати бета-лактамі препарати (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефуроксиму аксетил або цефподоксиму проксетил), а в дітей старшого віку — макроліди. Тривалість лікування становить 5–8 днів [31]. При лікуванні пневмонії антибіотики призначають усім дітям. У дітей, молодших від 3 років, як препарат першої лінії застосовується амоксицилін (80–100 мг/кг), за відсутності ефекту протягом 48 годин, а також дітям, старшим за 3 роки, призначають макроліди. При пневмоніях пневмококової етіології рекомендована тривалість лікування — 10 днів, при атипичних пневмоніях — 14 днів.

Отже, у міжнародних рекомендаціях макроліди посідають провідні позиції в антибактеріальній терапії захворювань нижніх ДШ у дітей, особливо у випадках підозри на наявність атипичних збудників і при алергії на пеніциліни.

У клінічній практиці азитроміцин виявляє високий профіль безпеки й ефективності. Порівняно з іншими макролідними антибіотиками азитроміцин має вищу активність проти грамнегативної флори (особливо *H.influenzae*) і мікоплазми, не руйнується в кислому середовищі шлунка, створює більш високі й стабільні концентрації в тканинах, має тривалий період напіввиведення, що дозволяє застосовувати препарат одноразово на добу й короткими курсами (3 або 5 днів); рідко викликає небажані реакції й лікарські взаємодії. Застосування азитроміцину дозволяє покращити прихильність до лікування й підвищити ефективність антибактеріальної терапії.

У подвійному сліпому дослідженні з вивчення переносимості азитроміцину, у яке було включено 2598 дітей, побічні ефекти спостерігалися лише у 8,4 % хворих. Небажані реакції зустрічалися вірогідно частіше в дітей, які отримували препарати порівняння (12,9 %): ко-амоксиклав, ампіцилін, феноксиметилпеніцилін, цефалексин, цефаклор, доксициклін, диклоксацилін, флуклоксацилін, джозаміцин і еритроміцин [32].

У порівняльному дослідженні азитроміцину (10 мг/кг 1 раз на день) і ко-амоксиклаву (40 мг/кг в 3 прийоми) у 97 і 96 дітей з інфекціями нижніх відділів дихальних шляхів клінічна ефективність становила 97 і 96 % відповідно [24]. При цьому в дітей, які отримували азитроміцин, одужання наставало значно швидше, а частота побічних ефектів терапії була меншою.

У Кокранівському огляді 15 досліджень аналізували ефективність застосування азитроміцину в лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів порівняно з амоксициліном та амоксициліном/клавуланатом. У трьох дослідженнях азитроміцин показав кращі результати ефективності, ніж препарати порівняння. А в 12 інших дослідженнях результати ефективності були схожими. При цьому на тлі вживання азитроміцину рідше спостерігались негативні реакції [33].

Короткі курси азитроміцину (3-денний курс при призначенні всередину в дозі 500 мг/добу дорослим і 10 мг/кг дітям) при лікуванні гострих інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів показали високу ефективність у 1574 дорослих і 781 дитини. Одужання або швидке полегшення симптомів спостерігалось у 96 % випадків, домогтися ерадикації збудників вдалось у 85,4 % [34].

Клінічна ефективність азитроміцину пояснюється унікальною фармакодинамікою препарату. Азитроміцин — це макролідний антибіотик, що пригнічує синтез бактеріальних білків, перешкоджає утворенню біоплівки. Наприклад, азитроміцин запобігає утворенню біоплівки штамми *H.influenzae* й сприяє зменшенню вже сформованої плівки [35]. Ефективно накопичується в клітинах, зокрема фагоцитах; у високих концентраціях потрапляє до вогнищ запалення, що відображається в значному розподілі у високих концентраціях в тканинах. Концентрація азитроміцину в органах набагато перевищує мінімальну інгібуючу активність для більшості патогенів, завдяки чому препарат може проявляти бактерицидну дію щодо багатьох патогенів (*Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). Азитроміцин, окрім антибактеріальної активності, має імуномодулюючий ефект, що покращує ефективність лікування гострих і хронічних запальних процесів, у тому числі дифузного панбронхіоліту, муковісцидозу, бронхоектазів без кістозного фіброзу, загострень хронічних обструктивних хвороб легенів і неозинофільної астми. Початковий стимулюючий вплив азитроміцину на імунну систему й епітеліальні клітини, що включає взаємодію з фосфоліпідами й Erk1/2, супроводжується пізнішою модуляцією транскрипційних факторів AP-1, NFκB, вивільнення запальних цитокінів і муцину. Відстрочення інгібуючого впливу на функції клітин і значне накопичення лізосом супроводжуються порушенням білкового й внутрішньоклітинного транспорту ліпідів, регуляцією експресії поверхневих рецепторів, фенотипу макрофага й автофагії. Відстрочення цих змін лежать в основі багатьох імуномодулюючих ефектів азитроміцину, що сприяють зменшенню гострого запалення й загострень при хронічних захворюваннях дихальних шляхів [36].

Встановлено, що азитроміцин (на відміну від 14-членного макроліду кларитроміцину) інгібує індукцію синтезу муцину (MUC5AC), викликану *Haemophilus influenzae*, як на рівні мРНК, так і на рівні білків шляхом вибіркового пригнічення активності активатора транскрипційного фактора білка І. Цей ефект зменшує гіперпродукцію муцину, викликану цим збудником, і сприяє одужанню хворих, зменшуючи обструкцію дихальних шляхів. Завдяки цим ефектам азитроміцин ефективно використовується в тривалій антибіотико-терапії хронічних респіраторних захворювань і муковісцидозу [36].

Період напіввиведення для азитроміцину становить 2–4 дні (у середньому 68 годин), завдяки чому ефективна концентрація препарату в тканинах зберігається протягом 4–7 днів після завершення курсу лікування, що дозволяє з високою ефективністю використовувати короткі курси терапії (протягом 3 днів).

IDSА та Pediatric Infectious Disease Society (PIDS) рекомендують для лікування пневмонії призначати азитроміцин у дозі 10 мг/кг у першу добу і 5 мг/кг — з 2-го по 5-й дні лікування.

Отже, завдяки унікальним фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям, імуномодуючій, протизапальній і секретолітичній дії азитроміцин є ефективним препаратом для антибактеріальної терапії захворювань дихальних шляхів, особливо при наявності алергії до пеніциліну та підозрі на інфекції, викликані атипичними збудниками.

На фармацевтичному ринку України є генеричний препарат, що містить азитроміцин, під торговою назвою Азимед®. Дослідження біоеквівалентності препаратів Азимед®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, та порошок для пероральної суспензії по 100 мг/5 мл і по 200 мг/5 мл виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна), і Сумамед® виробництва фірми Pliva (Хорватія) відповідних форм випуску було проведено на клінічній базі Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в клініко-діагностичному центрі НФаУ.

Результат проведеного дослідження: біоеквівалентність досліджуваних препаратів підтверджена. З погляду доказової медицини, біоеквівалентні препарати є взаємозамінними [37].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1191–1210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
2. World Health Organization. Pneumonia. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Accessed: November 7, 2016.
3. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Apr;8(4):1174–205. doi: 10.3390/ijerph8041174.
4. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010 Jun 5;375(9730):1969–87. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60549-1.
5. Lynnyk MI, Nedospasova OP, Tarasenko OR, Kapustjak VI, Bushura IV, Nikiforova LG. Porivnjaľni dani pro rozpovjsudzhenist' hvorob organiv dyhamnja i medychnu dopomogu hvorym na hvoroby pul'monologichnogo ta alergologichnogo profilju v Ukraїni za 2010–2016 rr [Comparative data on the prevalence of respiratory diseases and medical care for patients with pulmonary and allergic diseases in Ukraine in 2010–2016]. Kyiv: Lira-K; 2017. 48 p. (in Ukrainian).
6. Zar HJ, Cotton MF. Nosocomial pneumonia in pediatric patients: practical problems and rational solutions. *Paediatr Drugs.* 2002;4(2):73–83. doi: 10.2165/00128072-200204020-00001.
7. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician.* 2004 Sep 1;70(5):899–908.
8. Tackett KL, Atkins A. Evidence-Based Acute Bronchitis Therapy. *J Pharm Pract.* 2012 Dec;25(6):586–90. doi: 10.1177/0897190012460826.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Mycoplasma pneumoniae outbreak at a university - Georgia, 2012.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Aug 2;62(30):603–6.
10. Ning G, Wang X, Wu D, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among children under 5 years of age in mainland China, 2001–2015: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Nov 2;13(11):2742–2750. doi: 10.1080/21645515.2017.1371381.
11. Gonzales R, Sande M. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):981–91.
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1774–93. doi: 10.1542/peds.2006-2223.
13. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 Nov;134(5):e1474–502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
14. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008 May;86(5):408–16.
15. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011 Oct;66 Suppl 2:ii1–23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
16. Wen Z, Wei J, Xue H, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment patterns of pediatric patients hospitalized with pneumonia at two hospitals in China: a patient chart review study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Mar 13;14:501–510. doi: 10.2147/TCRM.S143266.
17. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004977. doi: 10.1002/14651858.CD004977.pub2.
18. Public Health England. Pneumococcal Disease. Available from: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714085040/http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/>. Accessed: July 14, 2014.
19. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):701–7.
20. Rogozinski LE, Alverson BK, Biondi EA. Diagnosis and treatment of *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Minerva Pediatr.*

2017 Apr;69(2):156-160. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04866-0.

21. Meyer Sauter PM, Roodbol J, Hackenberg A, et al. Severe childhood Guillain-Barré syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2015 Jun;20(2):72-8. doi: 10.1111/jns.12121.

22. Jin X, Zou Y, Zhai J, Liu J, Huang B. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0103. doi: 10.1097/MD.00000000000010103.

23. Zhan P, Suo LJ, Qian Q, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011 Mar;47(5):742-7. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.003.

24. Hahn DL, Schure A, Patel K, Childs T, Drizik E, Webley W. *Chlamydia pneumoniae*-specific IgE is prevalent in asthma and is associated with disease severity. *PLoS One*. 2012;7(4):e35945. doi: 10.1371/journal.pone.0035945.

25. Torunkuney D, Pertseva T, Bratus E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl_5):v28-v35. doi: 10.1093/jac/dky069.

26. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care*. NICE Clinical Guideline 69. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Jul.

27. National Institute for Health and Care Excellence (UK). *Pneumonia in adults: diagnosis and management*. NICE Clinical Guideline 19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>. Accessed: December 2014.

28. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. *BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009*. *Thorax*. 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.

29. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of*

community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.

30. Messinger A, Kupfer O, Hurst A, Parker S. *Management of Pediatric Community-acquired Bacterial Pneumonia*. *Pediatr Rev*. 2017 Sep;38(9):394-409. doi: 10.1542/pir.2016-0183.

31. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines*. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Dec;9(12):1162-78.

32. Strachunsky LS, Zharkova LP, Kvirkveliya MA, Tsbina LV, Avdeeva TG, Shavrikova EP. *Treatment of pediatric community-acquired pneumonia by short course of Azithromycin (results of randomized trial)*. *Pediatrics*. 1997;76(5):91-96. (in Russian).

33. Panpanich R, Lertrakarnnon P, Laopaiboon M. *Azithromycin for acute lower respiratory tract infections*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD001954. doi: 10.1002/14651858.CD001954.pub3.

34. Budanov SV. *Azithromycin (Sumamed®) - main properties and treatment of community-acquired pneumonia*. *Antibiotics and chemotherapy*. 2010;45(10):28-37.

35. *Community Acquired Pneumonia Guidelines*. Available from: <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/clinical-charts/community-acquired-pneumonia-guidelines/article/419038/>. Accessed: January 08, 2018.

36. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis E, Perletti G4, Verleden GM, Vos R. *Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications*. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.

37. Zupanets I, Bezuglaia N, Libina V, et al. *Assessment of interchangeability of Azimed - bioequivalence is proved! Liky Ukrainy*. 2013;(1):57-60. (in Russian).

Отримано 20.11.2018 ■

Крамарев С.А., Загордонец Л.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Подходы к лечению заболеваний нижних дыхательных путей: выбор антибактериального препарата с учетом международных рекомендаций

Резюме. Острые инфекции дыхательных путей являются ведущей причиной заболеваемости и смертности детей во всем мире, особенно детей раннего возраста. Решение вопроса о необходимости назначения антибактериальной терапии остается сложной проблемой. Подходы к лечению несколько различаются в разных странах в зависимости от экономического статуса, применения массовой вакцинации

против пневмококка и *Haemophilus influenzae b*, местного уровня резистентности основных возбудителей респираторных инфекций. В статье приведены данные международных рекомендаций по антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей; дети; пневмония; бронхит; антибиотики; азитромицин

S.O. Kramarov, L.V. Zakordonets

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Approaches to the treatment of diseases of the lower respiratory tract: choice of antibacterial preparati on taking into account international recommendations

Abstract. Acute respiratory infection is a leading cause of morbidity and mortality among children in the world, especially in young children. Solving the issue of the need to prescribe antibiotic therapy remains a difficult problem. Approaches to the treatment vary somewhat in different countries, depending on their economic status, the use of mass vaccination against pneumococcus and *Haemophilus influenzae b*, and the local level of resistance to the major pathogens of respiratory infections. The article presents data of the international recommendations on antibacterial therapy of infections of the lower respiratory tract.

Keywords: infections of the lower respiratory tract; children; pneumonia; bronchitis; antibiotics; azithromycin