

## Азитроміцин в сучасній педіатричній практиці

**Резюме.** Азитроміцин упродовж багатьох років застосовується в педіатричній практиці для лікування широкого спектра захворювань. У цьому огляді наводяться дані щодо фармакологічних та фармакокінетичних особливостей азитроміцину. Розглянуті досвід застосування препарату при різних захворюваннях у дітей та роль азитроміцину з позицій доказової медицини та сучасних міжнародних рекомендацій. Зокрема, азитроміцин рекомендується як антибіотик вибору для емпіричної та селективної терапії гострих кишкових інфекцій у дітей, викликаних основними бактеріальними збудниками, для етіотропного лікування коклюшу, при хворобі Лайма та для тривалої терапії при муковісцидозі. Рекомендується його застосування в терапії інфекцій дихальних шляхів, що викликані атипovими збудниками.

**Ключові слова:** інфекції; антибіотики; азитроміцин; лікування; діти; огляд

Азитроміцин належить до антибіотиків групи макролідів, класу азалідів. З моменту свого створення на початку 80-х років минулого століття і до цього часу він залишається одним з антибактеріальних препаратів, які найбільш часто прописуються лікарями, а також він внесений ВООЗ до переліку основних лікарських засобів для дітей [12]. Препарат застосовується для лікування широкого спектра захворювань. Зокрема, він використовується при інфекції, викликаній *Chlamydia trachomatis*, для лікування та профілактики коклюшу, при хворобі леґіонерів, гострому середньому отиті, позагоспітальній пневмонії, тонзилофарингіті, мікобактеріозах та інших інфекціях.

Азитроміцин, на відміну від попередніх генерацій макролідів, характеризується меншими мінімальними інгібуючими концентраціями й вищою ефективністю проти багатьох груп бактерій, а також ліпшим профілем безпеки [3].

Азитроміцин, що є золотим стандартом нового покоління макролідів, має високу активність проти грампозитивних коків, таких як  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А (*S. pyogenes*), пневмокок (*S. pneumoniae*), золотистий стафілокок (*S. aureus*).

Однак азитроміцин поступається еритроміцину за активністю *in vitro* проти стафілококів і стрептококів, у тому числі *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* і метицилін-чутливих штамів *S. aureus*. Крім того, цей макролід так само, як і еритроміцин, практично не діє на більшість штамів ентерококу. Водночас азитроміцин значно перевершує еритроміцин за дією на *N. gonorrhoeae* і *M. catarrhalis*. Він є найактивнішим серед макролідів проти *H. influenzae*, включаючи бета-лактамазопродукуючі штами. За ефективністю щодо цього патогену він у 2–8 разів перевершує еритроміцин. Порівняно з еритроміцином азитроміцин дещо краще діє на *Legionella* spp., *H. ducreyi*, *Campylobacter* spp., *E. corrodens* і *P. multocida*, а його активність проти *B. pertussis* така сама, як в еритроміцину. Азитроміцин перевершує кларитроміцин за активністю проти *Bartonella* spp., які відіграють етіологічну роль при хворобі котячих подряпин і бацилярному ангиоматозі. Унікальною особливістю азитроміцину є те, що він, на відміну від макролідів, здатний діяти *in vitro* на окремих представників родини *Enterobacteriaceae*, таких як кишкова паличка, шигели, кампілобактер і меншою мірою сальмонели. До азитроміцину не чутливі *Pseudomonas* spp.

і *Acinetobacter* spp. За активністю проти хламідій, мікоплазм і уреоплазм відмінностей між азитроміцином і еритроміцином майже не спостерігається. Азитроміцин більшою мірою активний проти *B. burgdorferi*, які викликають хворобу Лайма. Задією на *T. pallidum* обидва антибіотики практично рівноцінні. Так само, як і кларитроміцин, азитроміцин діє на внутрішньоклітинний комплекс *M. avium*, що має природну стійкість до еритроміцину. На відміну від еритроміцину азитроміцин активний проти *T. gondii*, причому діє і на цисти. В експериментальних дослідженнях виявлено, що азитроміцин впливає на *Cryptosporidium* spp. [4].

При введенні препарату (як всередину, так і парентерально) максимальна концентрація в крові досягається протягом 2–3 годин. Азитроміцин швидко розподіляється в тканинах організму, при цьому концентрація препарату в тканинах майже в 50 разів перевищує таку в плазмі крові. Біодоступність при прийомі всередину — 37%. За здатністю проникати через різні гістогематичні бар'єри (за винятком гематоенцефалічного) азитроміцин, як і інші макроліди, перевершує β-лактами й аміноглікозидами. Перевагою азитроміцину є здатність створювати дуже високі і стабільні концентрації в тканинах, що перевищують рівень препарату в сироватці крові. Для дії макролідів не має значення вироблення деякими мікроорганізмами (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*) β-лактамаз, що зумовлюють їх резистентність до амінопеніцилінів. Азитроміцин накопичується в мигдаликах, середньому вусі, придаткових пазухах носа, легенях, бронхолегеневому секреті, альвелярних макрофагах, плевральній і перитонеальній рідині, лімфатичних вузлах, органах малого таза, причому при запаленні проникність препарату у відповідне вогнище збільшується. Препарат має здатність накопичуватись у лейкоцитах (як у гранулоцитах, так і моноцитах і макрофагах), що пояснює високу активність до внутрішньоклітинних збудників.

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать також, що макроліди, зокрема азитроміцин, чинять протизапальну та імуномодулюючу дію [5]. Стимулюючий ефект на імунні та епітеліальні клітини включає взаємодію з фосфоліпідами та кіназою Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinase) і наступну модуляцію транскрипції факторів AP-1 (activator protein 1), NFκB (nuclear factor kappa B), запальних цитокінів та продукцію муцину [6]. Під впливом макролідів зменшується утворення високоактивних сполук кисню, насамперед NO, які здатні пошкоджувати клітини і синтез та секрецію прозапальних цитокінів (інтерлейкіни-1, -6, -8, фактор некрозу пухлини), посилюючи вироблення протизапальних цитокінів (інтерлейкіни-2, -4, -10). Азитроміцин, на відміну від деяких інших макролідів, уже на ранньому етапі здатний пригнічувати продукцію інтерлейкіну-8, трансендотеліальну міграцію нейтрофілів і моноцитів. Крім того, спостерігається додаткова опосередкована дія ази-

троміцину, що виявляється в уповільненні міграції лейкоцитів унаслідок пригнічення спеціальної кінази, що здійснює діapedез. Азитроміцин має найбільший ступінь проникнення в поліморфноядерні нейтрофіли і значно довше затримується в них, що більшою мірою сприяє фагоцитозу й антиінфекційному захисту [7].

На сьогодні азитроміцин входить до схем лікування широкого спектра захворювань у дитячому віці [4].

## Гострий середній отит

Сьогодні препаратом вибору для лікування гострого середнього отиту є амоксицилін, який у переважній більшості випадків високоефективний проти гемофільної палички і пневмококу. У разі неефективності стартової терапії амоксициліном протягом 3 днів рекомендується його заміна на інгібітор захищений пеніцилін або цефалоспорины 2–3-го покоління, які стійкі до впливу β-лактамаз *H. influenzae*. Як альтернативу, перш за все при алергії на β-лактами, рекомендується використовувати насамперед азитроміцин, що є єдиним макролідом із високою активністю проти гемофільної палички: МПК азитроміцину в 4–8 разів вища, а інші макроліди не мають клінічно значущої активності проти *H. influenzae* [8]. Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії гострого середнього отиту становить 7–10 днів для всіх препаратів, крім азитроміцину, який можна використовувати 3 дні. За даними систематичного огляду, який охоплював 19 рандомізованих досліджень, загальна кількість пацієнтів — 2867, короткі курси азитроміцину не поступаються за ефективністю стандартним курсам інших антибіотиків (понад 7 днів), але при цьому на тлі прийому азитроміцину істотно рідше спостерігаються небажані лікарські реакції з боку шлунково-кишкового тракту [9].

## Стрептококовий фарингіт

Макроліди традиційно розглядають як альтернативу пеніцилінам при тонзилофарингіті, викликаному *S. pyogenes*. Клініко-бактеріологічні дослідження показали, що азитроміцин настільки ж ефективний щодо ерадикації стрептококу з мигдаликів, як і феноксиметилпеніцилін. Концентрація азитроміцину в тканині мигдаликів досягає 4,5 мг/кг через 76 год після призначення лікувальної дози 10 мг/кг, зберігається на рівні 2 мг/кг протягом 10 днів і значно перевищує необхідну проти *S. pyogenes* мінімальну інгібуючу концентрацію. Усе це забезпечує цілком надійну профілактику серйозних ускладнень тонзилофарингіту — ревматизму і гломерулонефриту. До цього часу остаточно не вирішене питання про оптимальну тривалість та курсову дозу азитроміцину при стрептококовому тонзилофарингіті. Зокрема, у дослідженні швейцарської групи з вивчення фарингіту встановлено, що 3-денний курс азитроміцину забезпечує ерадикацію збудника у 2 рази рідше порівняно з 10-денним курсом феноксиметилпені-

циліну (38 і 81 % відповідно), при однаково високій клінічній ефективності. Однак при застосуванні азитроміцину при стрептококовому тонзиліфарингіті в дозі 20 мг/кг ерадикація збудника має місце у 94 % випадків [10].

### Атипова пневмонія

Однією з важливих переваг групи макролідів і, зокрема, азитроміцину є ефективний вплив на атипові мікроорганізми. Ці патогени відіграють суттєву роль в етіології інфекцій дихальних шляхів. Так, за даними багаточетрового дослідження, у 154 дітей, які проходили стаціонарне лікування з приводу інфекцій нижніх дихальних шляхів вірусної та бактеріальної природи, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* були етіологічними чинниками відповідно у 14 та 9 % пацієнтів [11]. В іншому дослідженні, яке охоплювало 279 дітей із позагоспітальною пневмонією, *M. pneumoniae* та *S. pneumoniae* виявлялись у дітей, старших від 5 років, та були збудниками у 8 % випадків. При цьому питома вага цих мікроорганізмів серед загальної кількості виділених бактеріальних збудників становила 27,6 % [12].

Важлива етіологічна роль атипової флори в етіологічній структурі інфекцій дихальних шляхів має враховуватися при виборі оптимальної терапевтичної тактики. Враховуючи, що атипові мікроорганізми нечутливі до дії більшості популярних груп антибактеріальних препаратів, зокрема бета-лактамів, макроліди в дитячому віці є фактично безальтернативними засобами для цієї групи патогенів.

### Інфекції нижніх дихальних шляхів

Застосування азитроміцину при інфекціях нижніх відділів респіраторного тракту ґрунтується, по-перше, на його здатності створювати високі і тривало підтримувані концентрації у бронхіальному секреті, слизовій бронхів, легеневої тканині й рідині, що вкриває епітелій альвеол, а по-друге, на високій активності антибіотика проти як класичних (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*), так і атипових респіраторних патогенів (*Chlamydia* spp., *M. pneumoniae*, *Legionella* spp., *C. burnetii*). Сучасні педіатричні рекомендації, такі як IDSA (2011), визначають, що азитроміцин є препаратом вибору при пневмоніях, що викликаються *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* та *Chlamydia pneumoniae*. Терапія парентеральними та/або пероральними формами азитроміцину призначається у випадках як тяжкого, так і нетяжкого перебігу. Висока частота «атипових» збудників врахована і в рекомендаціях щодо вибору емпіричної терапії. Зокрема, зазначається, що у дітей всіх вікових груп азитроміцин слід застосовувати при підозрі на атипову пневмонію як монотерапію при лікуванні в амбулаторних умовах, а у випадках стаціонарного лікування — у комбінації з бета-лактамами. Курс лікування для азитроміцину має становити 5 днів [13].

Як вже зазначалося, однією з особливостей азитроміцину є його переважне накопичення у внутрішньоклітинному просторі. Цей феномен позитивно впливає на ефективність препарату при дії на бактерії, локалізовані в тканинах та внутрішньоклітинно. Проте відносно низька концентрація в плазмі створює умови для можливого уникнення мікроорганізмами дії препарату в кров'яному руслі. Це слід враховувати та обережно використовувати азитроміцин у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку бактеріємії [14].

### Кишкові інфекції

При лікуванні гострих інфекційних діарей визначення оптимальної антибактеріальної терапії базується на відомостях про поширеність найбільш важливих патогенів та їх чутливість до протимікробних засобів. У дитячому віці найпоширенішими збудниками бактеріальних кишкових інфекцій виступають *Shigella* spp., *Campylobacter*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* [15, 16].

Дослідження останніх років свідчать про достатньо високу чутливість більшості поширених збудників кишкових інфекцій у дітей до азитроміцину. Зокрема, щодо штамів *Shigella*, яка частіше є причиною гемоколіту в дитячому віці, азитроміцин демонструє високі показники ефективності порівняно з іншими лікарськими засобами, які традиційно рекомендують пацієнтам з кишковими інфекціями. Дослідження резистентності серед штамів *Shigella* в Австралії показало, що 86,9 % ізолятів були чутливі до азитроміцину, 65,0 % — до ципрофлоксацину та тільки 23,7 % — до ко-тримоксазолу [17]. В іншому регіоні, Південно-Східній Азії (В'єтнам, Лаос), серед досліджених 475 зразків *Shigella* spp. протягом 1994–2012 років відсоток резистентних до азитроміцину штамів *S. flexneri* становив 3,3 %, *S. sonnei* — 5,4 % [18].

Вивчення чутливості іншого частого збудника кишкових інфекцій — *Salmonella* до азитроміцину також свідчить про його високий терапевтичний потенціал. При дослідженні 72 ізолятів *Salmonella* у дорослих у Камбоджі виявили, що резистентні до азитроміцину штами *Salmonella typhi* становили 5,0 %, інші нетифоїдні штами *Salmonella* — 7,7 %. За даними цього дослідження, лише серед штамів *S. choleraesuis* спостерігалася висока частота резистентності до азитроміцину (70,8 %) [19]. В іншому дослідженні, яке проводилось у Нідерландах, серед 354 ізолятів *Salmonella typhi* та *Paratyphi* (А, В, С) резистентність до азитроміцину була виявлена в 16,1 % штамів [20].

Схожа ситуація спостерігається і з *Campylobacter*. Так, при дослідженні 166 штамів *Campylobacter jejuni* протягом 2010–2012 років у Dr. B C Roy Children's Hospital, Kolkata, Індія, було виявлено, що резистентність до азитроміцину спостерігається лише у 3,6 % ізолятів [21].

Дані про ефективність азитроміцину щодо збудників поширених бактеріальних кишкових інфекцій у дітей були враховані в останніх рекомендаціях

Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) та European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). У цих настановах азитроміцин рекомендується як препарат вибору для емпіричної терапії інфекційних діарей, коли збудник невідомий чи невстановлений. Коли етіотропна терапія призначається при встановленому збуднику, азитроміцин як препарат першого ряду рекомендується при захворюванні, спричиненому *Campylobacter*, *Shigella*, ентеротоксигенними штамами *Escherichia coli* та *Vibrio cholerae*. Як альтернативний препарат він показаний при інфекціях нетифоїдних штамів *Salmonella enterica*. Для лікування шигельозу в дітей азитроміцин рекомендується застосовувати курсом до 5 днів в дозі 12 мг/кг у перший день та 6 мг/кг — протягом наступних 4 днів. При кампілобактеріозі — протягом 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу або одноразовий прийом 30 мг/кг. При ентеротоксигенних штамів *Escherichia coli* — протягом 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу. При холері — протягом 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу або одноразовий прийом 20 мг/кг [15, 16].

## Коклюш

Антибактеріальна терапія при коклюші застосовується для полегшення та скорочення тривалості клінічних симптомів та з метою постконтактної профілактики. Упродовж багатьох років макроліди входять до числа препаратів першої лінії при коклюші в дітей. Незважаючи на тривалий час застосування макролідів як етіотропної терапії, на даний час немає доказів зростання резистентності *B. pertussis* до макролідів, у тому числі азитроміцину. Серед опублікованих даних зустрічаються лише поодинокі випадки виявлених стійких ізолятів бактерії. У масштабному дослідженні, яке проводилось у Великій Британії, були досліджені 583 зразки *B. pertussis*. За результатами дослідження всі штами *B. pertussis* продемонстрували високу чутливість до еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину [22]. У дослідженні в Республіці Чехія вчені проаналізували динаміку чутливості *B. pertussis* за майже 50 років. Були досліджені 135 зразків *B. pertussis*, зібраних протягом 1967–2015 років. Автори роботи порівняли чутливість до антибактеріальних препаратів бактерій, виявлених у різні періоди: 1967–1999 роки (42 штами), 2004–2010 (43 штами) та 2011–2015 (50 штамів). Аналіз показав, що мінімальна інгібуюча концентрація препаратів (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин) в усіх групах була майже однаковою, що свідчить про відсутність у *B. pertussis* механізмів резистентності до цих препаратів [23].

Усі сучасні настанови щодо лікування коклюшу в дітей рекомендують застосовувати макроліди для лікування та постконтактної профілактики коклюшу в дітей. Азитроміцин рекомендується для застосування в усіх вікових групах дітей, а в групі новонароджених є безальтернативним серед макро-

лідів, оскільки він єдиний не асоціюється з розвитком гіпертрофічного пілоричного стенозу. Звичайно азитроміцин рекомендується при коклюші в дозі 10 мг/кг/добу протягом 3–5 днів [24, 25]. За даними кокрівського систематизованого огляду, присвяченого застосуванню антибіотиків для лікування і профілактики коклюшу (12 рандомізованих і квазірандомізованих контрольованих досліджень, n = 1720), не спостерігалось статистично значущих відмінностей між клінічною та мікробіологічною ефективністю, а також частотою виникнення мікробіологічних рецидивів інфекції, викликаной *B. pertussis*, при використанні тривалого режиму терапії (еритроміцин — 14 днів) і коротких курсів лікування (азитроміцин — 3 дні, кларитроміцин — 7 днів). Однак при застосуванні коротких курсів антибактеріальної терапії частота виникнення небажаних явищ була вірогідно нижчою. На думку авторів, для лікування коклюшу з огляду на клінічну та мікробіологічну ефективність та переносимість найкраще призначати азитроміцин на 3 дні [26].

## Хвороба Лайма

Дослідження резистентності *Borrelia burgdorferi* загалом свідчать про високу чутливість до антибактеріальних препаратів, які традиційно призначаються при даному захворюванні. Зокрема, в дослідженні *in vitro* вивчення мінімальних інгібуючих концентрацій еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, ампіциліну, цефуроксиму, цефтріаксону, цефоперазону та тетрацикліну показало високу чутливість *Borrelia burgdorferi* до цих засобів [27].

Азитроміцин рекомендується як етіотропний засіб звичайно для лікування ранньої стадії захворювання (мігруюча еритема). У більш ранніх рекомендаціях IDSA (2006) макроліди, і в тому числі азитроміцин, рекомендуються як препарати резерву при непереносимості бета-лактамних антибіотиків та доксицикліну. Аргументацією слугували дані про меншу ефективність макролідів порівняно з препаратами першого ряду [28]. Проте дослідження останніх років із застосуванням сучасних макролідів демонструють їх достатньо високу ефективність порівняно з іншими засобами. Зокрема, в рандомізованому багатоцентровому дослідженні у 88 дорослих пацієнтів проводився порівняльний аналіз ефективності лікування мігруючої еритеми препаратами азитроміцин та доксициклін. Клінічний ефект було досягнуто у 46 (95,8 %) пацієнтів, які отримували азитроміцин протягом 5 днів, та у 33 (82,5 %), які лікувались доксицикліном протягом 14 днів [29].

Більш сучасні рекомендації щодо лікування хвороби Лайма здебільшого відносять азитроміцин до препаратів вибору при цьому захворюванні. Так, за рекомендаціями International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), азитроміцин є одним із препаратів першого ряду для лікування мігруючої еритеми [30]. В останніх рекомендаціях NICE (2018) азитроміцин разом із доксицикліном та амоксициліном належить до препаратів вибору при мігруючій

еритемі [31]. А в рекомендаціях Німецької дерматологічної асоціації (German Dermatology Society) 2017 року окремо зазначається, що азитроміцин має достатню ефективність при лікуванні мігруючої еритеми, його тривалий період напіввиведення з тканин дає переваги цьому препарату, зважаючи на тривалу персистенцію *B. burgdorferi* [32].

При мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 60 мг/кг: у 1-й день слід прийняти 20 мг/кг маси тіла, потім по 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу з 2-го по 5-й день. Тривалість лікування становить 5 днів. Проте щодо тривалості курсу лікування існують певні розбіжності. Зокрема, за рекомендацією IDSA (2006), прийом азитроміцину має тривати 7–10 днів, у керівництві ILADS (2014) — мінімум 21 день, а в настанові NICE (2018) — 17 днів [28, 30, 31].

## Муковісцидоз

Останнім часом курси тривалого прийому азитроміцину є складовою комплексного лікування муковісцидозу. За результатами кокранівського огляду, прийом азитроміцину асоціювався з поліпшенням респіраторної функції легень та зменшував частоту загострень муковісцидозу [33]. Крім того, на тлі прийому азитроміцину зменшується необхідність застосування внутрішньовенних антибіотиків [34]. Механізм дії препарату при муковісцидозі комплексний і досі остаточно не з'ясований. Було встановлено, зокрема, що окрім антимікробної та протизапальної дії азитроміцин через активацію специфічної мРНК покращує порушену провідність хлоридів у пацієнтів із муковісцидозом [35]. Важливим є також взаємодія препарату з *Pseudomonas aeruginosa*. Хоча азитроміцин не має суттєвого антибактеріального ефекту проти цього патогену, на тлі субоптимальних концентрацій азитроміцину патогенна активність *P. aeruginosa* зменшується [36]. На даний час у пацієнтів із муковісцидозом азитроміцин рекомендується призначати тривало (понад 6 місяців) в імуномодуляторній дозі 3 рази на тиждень [37].

## Вірусні інфекції

Хоча азитроміцин належить до антибактеріальних засобів, існує багато даних про його позитивний вплив при вірусних інфекціях. У дослідженнях *in vitro* були отримані підтвердження, що азитроміцин пригнічує реплікацію риновірусів в епітеліальних клітинах бронхів, здатен блокувати проникнення в клітини вірусу грипу, пригнічує реплікацію вірусу Зіка [38–41]. Позитивний ефект азитроміцину, зокрема, пов'язують з імуномодулюючою активністю препарату [42]. На тлі пандемії COVID-19 у процесі пошуку ефективної терапії азитроміцин разом з іншими препаратами розглядається як потенційний лікувальний засіб. В одному з досліджень *in vitro*, у якому вивчалася противірусна активність гідроксихлорохіну та азитроміцину, було показано, що при спільному застосуванні ці препарати чинять синергічну дію і дозволяють досягти ефекту пригні-

чення реплікації вірусу SARS-CoV-2 у клітинах легень під час застосування звичайних терапевтичних доз [43]. В іншому клінічному дослідженні автори вивчали вплив гідроксихлорохіну та азитроміцину на тривалість персистенції вірусу SARS-CoV-2 у хворих на COVID-19. Незважаючи на невелику групу досліджуваних, результати свідчать, що комбінація гідроксихлорохіну та азитроміцину дозволяє вже з другого дня прийому досягти істотного прискорення елімінації вірусу [44]. Вивчення клінічної ефективності азитроміцину при COVID-19 триває. Є окремі повідомлення про відсутність суттєвого впливу препарату на перебіг захворювання [45].

Сьогодні, згідно з даними довідника «Компендіум», на фармацевтичному ринку України знаходяться 33 комерційних препарати азитроміцину від різних виробників, серед яких є оригінальний та генеричні препарати. Основна проблема генеричних препаратів — це доведення їх високої якості, що визначається відповідністю оригінальному препарату. Загальнови- знаним методом підтвердження відповідності генерика оригінальному лікарському засобу є вивчення біоеквівалентності. Цей метод ґрунтується на твердженні, що величина ефекту лікарського засобу для системного застосування пропорційна його концентрації в плазмі крові. Це дозволяє замінити вивчення клінічних характеристик порівняльним дослідженням фармакокінетики.

Провідним виробником антибактеріальних препаратів в Україні є АТ «Київмедпрепарат», що входить до Корпорації «Артеріум». На фармацевтичний ринок України ними був випущений генеричний препарат, що містить азитроміцин, під торговою назвою Азимед®. Дослідження біоеквівалентності препаратів лінійки Азимед® (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, порошок для пероральної суспензії 200 мг/5 мл у флаконі, пероральної суспензії 100 мг/5 мл у флаконі, 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.

Результатом проведеного дослідження став висновок, що біоеквівалентність досліджуваних препаратів слід вважати встановленою. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними [46].

## Список літератури

1. WHO. WHO | Macrolides (Review). WHO. Published online 2010. Accessed April 25, 2018. [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/macrolides/en/](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/macrolides/en/)
2. Xu P., Zeng L., Xiong T. et al. Safety of azithromycin in paediatrics: A systematic review protocol. *BMJ Paediatr. Open.* 2019. 3(1). e000469. doi: 10.1136/bmjpo-2019-000469.
3. Jelić D., Antolović R. From erythromycin to azithromycin and new potential ribosome-binding antimicrobials. *Antibiotics.* 2016. 5(3). doi: 10.3390/antibiotics5030029.

4. Ovetchkine P., Rieder M.J., Canadian Paediatric Society, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee CP, Committee DT and HS. Azithromycin use in paediatrics: A practical overview. *Paediatr. Child Health*. 2013. 18(6). 311-316. Accessed April 23, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421702>
5. McMullan B.K., Mostaghim M. Prescribing azithromycin. *Aust. Prescr.* 2015. 38(3). 87-89. doi: 10.18773/austprescr.2015.030.
6. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol. Ther.* 2014. 143(2). 225-245. doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2014.03.003.
7. Wang J., Xie L., Wang S., Lin J., Liang J., Xu J. Azithromycin promotes alternatively activated macrophage phenotype in systematic lupus erythematosus via PI3K/Akt signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2018. 9(11). 1-13. doi: 10.1038/s41419-018-1097-5.
8. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013. 131(3). e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
9. Royer S., Demerle K.M., Dickson R.P., Prescott H.C. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Med.* 2018. 13(5). 336-342. doi: 10.12788/jhm.2905.
10. Schaad U.B., Kellerhals P., Altwegg M. et al. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002. 21(4). 304-308. doi: 10.1097/00006454-200204000-00009.
11. Michelow I.C., Olsen K., Lozano J. et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004. 113(4). 701-707. Accessed May 2, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060215>
12. Kurz H., Göpfrih H., Huber K. et al. Spectrum of pathogens of in-patient children and youths with community acquired pneumonia: a 3 year survey of a community hospital in Vienna, Austria. *Wien Klin. Wochenschr.* 2013. 125(21-22). 674-679. doi: 10.1007/s00508-013-0426-z.
13. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. 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. 53(7). e25-e76. doi: 10.1093/cid/cir531.
14. Kelley M.A., Weber D.J., Gilligan P., Cohen M.S. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin. Infect. Dis.* 2000. 31(4). 1008-1011. doi: 10.1086/318157.
15. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. 39(1). 132-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
16. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 2017. 65(12). 1963-1973. doi: 10.1093/cid/cix959.
17. Brown J.D., Willcox S.J., Franklin N. et al. Shigella species epidemiology and antimicrobial susceptibility: the implications of emerging azithromycin resistance for guiding treatment, guidelines and breakpoints. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017. 72(11). 3181-3186. doi: 10.1093/jac/dkx268.
18. Darton T.C., Tuyen H.T., The H.C. et al. Azithromycin Resistance in Shigella spp. in Southeast Asia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. 62(4). e01748-17. doi: 10.1128/AAC.01748-17.
19. Vlieghe E.R., Phe T., De Smet B. et al. Azithromycin and Ciprofloxacin Resistance in Salmonella Bloodstream Infections in Cambodian Adults. Ryan E.T. ed. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. 6(12). e1933. doi: 10.1371/journal.pntd.0001933.
20. Hassing R.-J., Goessens W.H.F., van Pelt W. et al. Salmonella Subtypes with Increased MICs for Azithromycin in Travelers Returned to the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2014. 20(4). 705-708. doi: 10.3201/eid2004.131536.
21. Mukherjee P., Ramamurthy T., Mitra U., Mukhopadhyay A.K. Emergence of high-level azithromycin resistance in Campylobacter jejuni isolates from pediatric diarrhea patients in Kolkata, India. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. 58(7). 4248. doi: 10.1128/AAC.02931-14.
22. Fry N.K., Duncan J., Vaghji L., George R.C., Harrison T.G. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of Bordetella pertussis in the United Kingdom using the Etest method. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. 29(9). 1183-1185. doi: 10.1007/s10096-010-0976-1.
23. Jakubů V., Zavadilová J., Fabiánová K., Urbášková P. Trends in the Minimum Inhibitory Concentrations of Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole for Strains of Bordetella pertussis Isolated in the Czech Republic in 1967–2015. *Cent. Eur. J. Public Health*. 2017. 25(4). 282-286. doi: 10.21101/cejph.a4948.
24. Amirthalingam G. and PGG. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. *Heal. Prot. Agency*. 2016 (December). 13-16.
25. Graham L. CDC Releases Guidelines on Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. *Am. Fam. Physician*. 2006. 74(2). 333-336. Accessed April 24, 2018. <https://www.aafp.org/afp/2006/0715/p333.html>
26. Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. 3. doi: 10.1002/14651858.CD004404.pub3.
27. Santino I., Scazzocchio F., Ciceroni L., Ciarrochi S., Sessa R., Del Piano M. In Vitro Susceptibility of Isolates of Borrelia burgdorferi S.L. to Antimicrobial Agents. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2006. 19(3). 545-549. doi: 10.1177/039463200601900310.
28. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 43(9). 1089-1134. doi: 10.1086/508667.
29. Barsic B., Maretic T., Majerus L., Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection*. 28(3). 153-156. Accessed April 25, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879639>
30. Cameron D.J., Johnson L.B., Maloney E.L. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.* Published online August 9, 2014. Accessed May 24, 2016. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14787210.2014.940900>
31. NICE. Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Published 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

32. Hofmann H., Fingerle V., Hunfeld K.-P. et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger. Med. Sci.* 2017. 15. doi: 10.3205/000255.
33. Southern K.W., Barker P.M., Solis-Moya A., Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* Published online November 14, 2012. doi: 10.1002/14651858.CD002203.pub4.
34. Emiralioğlu N., Öztürk Z., Yalçın E., Doğru D., Özçelik U., Kiper N. Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis. *Turk. J. Pediatr.* 2016. 58(1). 34-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922234>
35. Pradal U., Delmarco A., Morganti M., Cipolli M., Mini E., Cazzola G. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action? *J. Chemother.* 2005. 17(4). 393-400. doi: 10.1179/joc.2005.17.4.393.
36. Principi N., Blasi F., Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. 34(6). 1071-1079. doi: 10.1007/s10096-015-2347-4.
37. Cystic Fibrosis: Diagnosis and Management NICE Guideline. 2017. Accessed October 18, 2020. [www.nice.org.uk/guidance/ng78](http://www.nice.org.uk/guidance/ng78)
38. Gielen V., Johnston S.L., Edwards M.R. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2010. 36(3). 646-654. doi: 10.1183/09031936.00095809.
39. Tran D.H., Sugamata R., Hirose T. et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J. Antibiot. (Tokyo).* 2019. 72(10). 759-768. doi: 10.1038/s41429-019-0204-x.
40. Zeng S., Meng X., Huang Q. et al. Spiramycin and azithromycin, safe for administration to children, exert antiviral activity against enterovirus A71 in vitro and in vivo. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019. 53(4). 362-369. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.12.009.
41. Retallack H., Di Lullo E., Arias C. et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016. 113(50). 14408-14413. doi: 10.1073/pnas.1618029113.
42. Schögler A., Kopf B.S., Edwards M.R. et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2015. 45(2). 428-439. doi: 10.1183/09031936.00102014.
43. Andreani J., Le Bideau M., Dufloy I. et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb. Pathog.* 2020. 145. 104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
44. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. 56(1). 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
45. Echeverría-Esnal D., Martín-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E. et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev. Antiinfect Ther.* Published online October 6, 2020. 1-17. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024.
46. Зупанец И., Безуглая Н., Либина В., Орлова И., Кудрис И., Кувайсков Ю. Оценка взаємозамінюваності Азімеда — біоєквівалентності доведена! Ліки України. 2013. 1(167). 80-83.

Отримано/Received 24.09.2020

Рецензовано/Revised 08.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2020 ■

Крамарев С.А., Евтушенко В.В.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

### Азитромицин в современной педиатрической практике

**Резюме.** Азитромицин в течение многих лет применяется в педиатрической практике для лечения широкого спектра заболеваний. В данном обзоре приводятся данные о фармакологических и фармакокинетических особенностях азитромицина. Рассмотрены опыт применения препарата при различных заболеваниях у детей и роль азитромицина с позиций доказательной медицины и современных международных рекомендаций. В частности, азитромицин рекомендуется как антибиотик выбора для

эмпирической и селективной терапии острых кишечных инфекций у детей, вызванных основными бактериальными возбудителями, для этиотропного лечения коклюша, при болезни Лайма и для длительной терапии при муковисцидозе. Рекомендуется его применение в терапии инфекций дыхательных путей, вызванных атипичными возбудителями.

**Ключевые слова:** инфекции; антибиотики; азитромицин; лечение; дети; обзор

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Azithromycin in modern pediatric practice

**Abstract.** Azithromycin has been used in pediatric practice for many years to treat a wide range of medical problems. This review provides data on the pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin. It tells about the experience of using this drug in various diseases in children and the role of azithromycin from the position of evidence-based medicine and modern international recommendations. In particular, azithromycin is

recommended as the antibiotic of choice for empirical therapy and selective therapy of acute intestinal infections in children, for etiotropic treatment of pertussis, Lyme disease and for long-term therapy for cystic fibrosis. It is recommended in the treatment of respiratory infections caused by atypical pathogens.

**Keywords:** infections; antibiotics; azithromycin; treatment; children; review