

**С.О. Крамарьов, І.Ю. Серякова**

## Азитроміцин у клініці інфекційних хвороб

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 1(129): 106-113. doi 10.15574/SP.2023.129.106

**For citation:** Kramarov SO, Seriakova Yu. (2023). Azithromycin in the clinic of infectious diseases. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(129): 106-113. doi 10.15574/SP.2023.129.106.

Інфекційні захворювання є надзвичайно поширеними серед дитячого населення, характеризуються тяжким перебігом та є провідною причиною смерті серед дітей молодшого віку.

**Мета** — підвищити обізнаність медичних працівників щодо сучасних тенденцій терапії інфекційних захворювань; висвітлити доцільність застосування азитроміцину, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях.

В огляді наведено основні характеристики найпоширеніших інфекційних хвороб, а також сучасні підходи до їхнього лікування. Невід'ємною складовою лікування більшості інфекційних захворювань є антибіотикотерапія. Азитроміцин — це антибактеріальний препарат із групи макролідів, що характеризується широким спектром застосування в педіатричній практиці. Розглянуто механізми його бактеріостатичної, антимікробної, імуномодулюючої активності; висвітлено результати численних досліджень щодо ефективності застосування азитроміцину при інфекційних захворюваннях.

**Висновки.** Азитроміцин є дієвим та доказовим антибактеріальним засобом при різноманітних патологічних станах, такі як захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії, гострий бронхіт, бронхіоліт), гострі кишкові інфекції та лайм-бореліоз. Дослідження цього препарату показують гарну переносимість, низький рівень побічних реакцій та високий профіль безпеки, що дає змогу призначати його дітям раннього віку, а бактеріостатична, антимікробна, імуномодулююча та бактерицидна активність сприяють широкому спектру застосування в педіатричній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, інфекційні хвороби, антибіотики, макроліди, азитроміцин.

### Azithromycin in the clinic of infectious diseases

**S.O. Kramarov, I.Yu. Seriakova**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Infectious diseases are extremely common among children, characterized by a severe course and are the leading cause of death among young children.

**Purpose** — to increase the awareness of medical workers regarding the current trends in the therapy of infectious diseases and highlight the feasibility of using azithromycin, based on the latest international recommendations.

This review presents the main characteristics of the most common infectious diseases, as well as modern approaches to their treatment. Antibiotic therapy is an integral part of the treatment of most infections. Azithromycin is an antibacterial drug from the group of macrolides, characterized by a wide range of applications in pediatric practice. We considered the mechanisms of its bacteriostatic, antimicrobial, immunomodulatory activity and presented the results of numerous studies on the effectiveness of azithromycin use in infectious diseases.

**Conclusions.** Azithromycin is an effective and proven antibacterial agent for various pathological conditions, such as diseases of the lower respiratory tract (pneumonia, acute bronchitis, bronchiolitis), acute intestinal infections and Lyme borreliosis. Studies of this drug show good tolerability, low rate of adverse reactions and high safety profile, which allows it to be prescribed to young children, and bacteriostatic, antimicrobial, immunomodulatory and bactericidal activity contribute to a wide range of applications in pediatric practice.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, infectious diseases, antibiotics, macrolides, azithromycin.

Інфекційні захворювання є надзвичайно поширеними, особливо серед дитячого населення, характеризуються тяжким перебігом та є провідною причиною летальних наслідків серед дітей віком до 5 років. Невід'ємною складовою лікування більшості інфекційних хвороб є антибіотикотерапія. Антибіотики є критично важливими та незамінними в боротьбі з небезпечними для життя людей бактеріальними інфекціями.

Макроліди — це клас антибактеріальних засобів, що виробляються бактеріями групи *Actinomycetales*. До них належать еритроміцин, тилозин та їхні напівсинтетичні похідні, що застосовуються для лікування широкого спектра

інфекцій. Механізм їхньої антибактеріальної дії полягає в пригніченні синтезу протеїнів шляхом зворотного блокування ділянки P50S-субодиниці рибосом. Еритроміцин є першим препаратом цієї групи, який виділений у 1952 р. з культурального бульйону *Saccharopolyspora erythraea*. Азитроміцин і кларитроміцин — напівсинтетичні похідні еритроміцину, сучасніші генерації препаратів цієї групи, що відрізняються кращою стабільністю в кислому середовищі, ліпшою переносимістю та ширшим спектром антибактеріальної активності [37].

Макроліди схвалені управлінням із продовольства і медикаментів США (FDA) для застосування проти широкого спектра бактеріаль-

них інфекцій. Чудове проникнення в тканини та клітини сприяє їхній клінічній ефективності. Азитроміцин використовується для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до нього:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугри звичайні) середнього ступеня тяжкості;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Азитроміцин є активнішим за еритроміцин відносно *Haemophilus influenzae*. У стандартному протоколі потрійної терапії макроліди протидіють *Helicobacter pylori*. Азитроміцин активний відносно грампозитивних аеробних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, стрептококів груп С, F та G. До азитроміцину також чутливі *Bordetella pertussis* і *Bordetella parapertussis*, що є збудниками кашлюка і паракашлюка [14,36,37,49].

Азитроміцин має певні особливості будови, чим відрізняється від інших макролідів. Він отриманий за рахунок модифікації 14-членних макролідів шляхом ведення атома азоту в лактонне кільце між 9 і 10-м атомами вуглецю. Максимальна його концентрація в крові досягається протягом 2–3 годин. Препарат швидко розподіляється по тканинах організму, перевищуючи концентрацію в плазмі крові в 50 разів. У разі внутрішньовенного введення його біодоступність становить 50%, за перорального застосування — 37%. Антибіотик добре проникає в тканини дихальних шляхів, сечостатевої системи, у шкіру та м'які тканини. Окрім того, азитроміцин характеризується високою активністю до внутрішньоклітинних збудників за рахунок здатності накопичення в лейкоцитах [13].

**Мета** огляду — підвищити обізнаність медичних працівників щодо сучасних тенденцій терапії інфекційних захворювань; висвітлити доцільність застосування азитроміцину, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях.

## Інфекції нижніх дихальних шляхів

Дані опублікованих досліджень свідчать про потужну імуномодуючу, протизапальну та антибактеріальну дію азитроміцину, що вказує на його користь для пацієнтів із різними запальними захворюваннями дихальних шляхів (ДШ) [23]. Гострі інфекції нижніх ДШ посідають у структурі смертності третє місце серед пацієнтів молодшого віку та шосте — загалом серед усіх вікових груп. До них належать бронхіт, бронхіоліт і пневмонія [30]. І хоча, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), смертність від інфекційних захворювань у світі знижується, однак залишається серйозною проблемою в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Станом на 2019 рік пневмонія та інші інфекції нижніх ДШ посіли четверте місце в списку провідних причин смерті від інфекційних хвороб. Однак порівняно з 2000 р. кількість випадків смерті через інфекції нижніх ДШ скоротилася майже на 0,5 млн [46]. Дитяча смертність від пневмонії тісно пов'язана з недоїданням, відсутністю води, санітарно-гігієнічними умовами, недостатнім доступом до медичної допомоги та соціально-економічними факторами. Саме тому ЮНІСЕФ акцентує увагу на важливості засобів захисту, профілактики та лікування, зокрема: грудного вигодовування, достатнього прикорму, імунізації, дотримання санітарно-гігієнічних норм та антибіотикотерапії [44]. В Україні щороку реєструється близько 90 тис. випадків пневмоній серед дітей віком 0–17 років, а кожні три дні в Україні від пневмонії помирає одна дитина віком до 4 років. Показник смертності дітей віком до 5 років в Україні становить 12,11 на 1000 новонароджених, тоді як у країнах Західної Європи — у середньому 4,53 на 1000 новонароджених [32].

**Пневмонія** викликається рядом збудників інфекції, у тому числі вірусами, бактеріями та грибами. Найпоширеніші збудники бактеріальної пневмонії — *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*; респіраторно-синцитіальний вірус є найчастішою причиною вірусної пневмонії. За клінічною картиною вірусні та бактеріальні пневмонії мають схожі симптоми. У дітей молодшого віку діагноз пневмонії встановлюється за наявності симптомів кашлю, а також прискореного і утрудненого дихання або втягнення нижньої частини грудної клітки [47]. Незважаючи на часто вірусний генез пневмонії, у переважній більшості ви-

падків емпіричне лікування передбачає призначення антибактеріальних засобів, зокрема, через важкість клінічної диференціації вірусних захворювань у пацієнтів від бактеріальної пневмонії [20]. Вибір препарату для антибіотикотерапії респіраторних захворювань у дітей залежить від віку пацієнта, імовірної етіології та наявних клінічних симптомів. Азитроміцину характерний бактериостатичний механізм дії, але залежно від виду мікроорганізму, рН середовища або концентрації антибіотика препарат здатний проявляти бактерицидну дію, тому він вважається ефективним у більшості випадків лікування пневмоній.

Дослідження *in vivo* показують вищу концентрацію азитроміцину в альвеолярних макрофагах і тканинах легень до 100% порівняно з плазмою. Унаслідок постійної доставки лікарського засобу лізосомами в циркулюючих фагоцитуючих клітинах азитроміцин швидко досягає високих концентрацій. Вчені вважають, що завдяки цьому препарат має високу клінічну ефективність [28,29]. Це підтверджується і метааналізом John D. Hart та співавторів (2020), де автори аналізують вплив лікування азитроміцином на причини смерті дітей Нігерії, Танзанії та Малаві віком від 1 місяця до 5 років, цей аналіз показує зниження смертності від пневмонії в пацієнтів, які застосовували азитроміцин, порівняно з плацебо (коефіцієнт частоти — 0,82 [95] % ДІ: 0,60–1,12; P=0,22) [21].

*Гострий бронхіт* також є поширеним захворюванням, що уражує нижні ДШ. В європейських країнах частота гострого бронхіту становить 20–28% [8]. Це клінічний синдром, який поєднує ознаки ураження ДШ і сухий або продуктивний кашель, за відсутності хронічної патології ДШ [24]. У 85–95% випадків переважає вірусна етіологія бронхіту. Найпоширенішими збудниками є віруси грипу А і В, парагрипу, коронавірус, риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус та аденовірус. Серед бактеріальних факторів бронхітів виділяють *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. Типовими проявами є лихоманка, головний біль, астения, фарингіт, міалгії та позалегенові ускладнення [35]. Незважаючи на переважно вірусну природу бронхітів, антибіотикотерапія застосовується в 70–90% випадків лікування захворювання [33].

Згідно з міжнародними рекомендаціями, антибактеріальна терапія при гострому бронхіті

може бути виправдана в разі тяжкого, ускладненого перебігу захворювання, за наявності супутніх патологій, таких як недоношеність, імуносупресія, патологія серцево-судинної, гепатобілярної, бронхолегеневої системи, нирок тощо. Предиктором тяжкості стану може бути тривала лихоманка, що продовжується понад 48 годин та асоціюється з втягуванням піддатливих місць грудної клітки і тахіпноє [34].

Ключовими симптомами бронхіту є нав'язливий кашель і накопичення мокротиння. Азитроміцину властиве посилення мукоциліарного кліренсу і зменшення еластичності та в'язкості секрету. У дослідженні, проведеному на моделі епітеліальних клітин носа людини та на щурах, виявили пряму інгібіторну дію на гіперсекрецію слизу за перорального застосування азитроміцину в дозі 5–10 мг/кг. Інгібіторна дія була спричинена алергічною дією, стимуляцією ліпополісахаридами, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae* [48]. Результати свідчать про перевагу цього препарату перед іншими антибактеріальними засобами в лікуванні захворювань, що супроводжуються густим мокротинням та утрудненням евакуації секрету з бронхолегеневої системи.

*Гострий бронхіоліт* — це гостра інфекція дрібних дихальних шляхів (бронхіол), переважно в дітей раннього віку, особливо до 2 років. Частота захворюваності протягом першого року життя становить 11–15%. Залежно від тяжкості інфекції на кожні 1000 дітей віком до 2 років припадає не менше 5 госпіталізацій. Найпоширенішою причиною є респіраторно-синцитіальний вірус. Бронхіоліт є легкою, самообмеженою інфекцією в більшості пацієнтів, але іноді може прогресувати до дихальної недостатності. До факторів ризику тяжкої форми захворювання належать: недоношеність, вік до 5 місяців, погані соціально-економічні умови, аномалії дихальних шляхів, вроджені імунодефіцитні порушення, шкідливі звички батьків та хронічне захворювання легень [26]. Проявами бронхіоліту є риніт і кашель, що можуть прогресувати до тахіпноє, задишки, хрипів та участі допоміжної мускулатури в акті дихання [40].

За результатами оцінки клінічного ефекту ад'ювантної терапії азитроміцином у 1328 дітей з бронхіолітом S. Che та співавт. (2019) у своїй роботі показують суттєве зниження частоти виявлення *Streptococcus pneumoniae* (ВШ=0,24, 95% ДІ: 0,11–0,54; P=0,0006),

*Haemophilus* (ВШ=0,28, 95% ДІ: 0,14–0,55;  $P=0,0002$ ) і *Moraxella catarrhalis* (ВШ=0,21, 95% ДІ: 0,11–0,40;  $P<0,00001$ ) у ротогорлі та значне скорочення часу полегшення клінічних симптомів і хрипів у дітей [10].

Численні літературні джерела вказують, що в значній частині немовлят після гострого бронхіоліту може розвиватися повторне свистяче дихання. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні перевірили гіпотезу щодо впливу азитроміцину на зниження ризику наступних епізодів свистячого дихання та повторної госпіталізації в дітей після випадків гострого бронхіоліту. У дослідженні взяли участь 104 немовляти, поділені на основну групу, пацієнти якої застосовували перорально азитроміцин по 10 мг/кг протягом 7 діб, і групу плацебо. Вчені виявили, що частота рецидиву хрипів у групі, яка отримувала азитроміцин, була значно нижчою, ніж у групі плацебо (ВР=0,48; 95% ДІ: 0,24–0,98;  $p=0,038$ ) [31].

**Кашлюк** – це висококонтагіозна респіраторна бактеріальна інфекція, спричинена бактерією *Bordetella pertussis*. Хвороба є найбільш небезпечною для немовлят і основною причиною захворювань і смерті в цій віковій групі. У 2018 р. у світі зареєстровано понад 151 тис. випадків кашлюка [42]. *Bordetella pertussis* має ряд факторів вірулентності, у тому числі адгезини і токсини, які дають змогу організму зв'язуватися з клітинами миготливого епітелію у верхніх дихальних шляхах і перешкоджати механізмам виведення хазяїна. Типовими симптомами кашлюка є нападаподібний кашель із репризами і блюванням. Тяжкі ускладнення та летальні випадки характерні переважно серед немовлят [15].

Для лікування кашлюка застосовується антибіотикотерапія. До широкого використання нових макролідів еритроміцин рекомендується як препарат вибору, за винятком немовлят віком до 1 місяця. У Кокранівському огляді антибіотиків для лікування кашлюка зроблено висновок, що хоча антибіотикотерапія для випадків була ефективною для усунення захворювання, це не змінило подальшого клінічного перебігу хвороби. На сьогодні більш сучасні макроліди, такі як азитроміцин, є найкращим вибором для лікування кашлюка, до того ж вони мають високий профіль безпеки, гарну переносимість і низький рівень побічних реакцій, що дає змогу призначити його дітям раннього віку [3].

Ефективність азитроміцину щодо *Bordetella pertussis* показана в дослідженні L. Borkner та співавт. (2018), проведеному на мишах для оцінювання ефективності лікування кашлюка. Із замороженої сировини культивували в спеціальному середовищі бактерії *Bordetella pertussis* та ними заражали мишей. Далі тваринам вводили азитроміцин і стежили за перебігом інфекції шляхом підрахунку КУО гомогенатів легенів на 7 і 14-ту добу інфікування, а також оцінювали імунну відповідь, спрямовану проти бактерії. Дослідження показало, що раннє лікування інфікованих *Bordetella pertussis* мишей азитроміцином ефективно усуває інфекцію. Також лікування модулює вроджену та адаптивну імунну відповідь у легенях, особливо впливаючи на частоту тканинних Т-клітин і Т-клітин, що продукують IL-17 [5].

### Гострі кишкові інфекції

Гострі кишкові інфекції – це група інфекційних захворювань різної етіології (вірусної, бактеріальної, грибкової, паразитарної) з фекально-оральним механізмом передачі, що характеризуються загальною інтоксикацією, ураженням шлунково-кишкового тракту та розвитком ексикозу. Діарея є другою за значущістю причиною смерті серед дітей молодшого віку. За визначенням ВООЗ, діареєю вважається наявність 3-кратного або більше несформованого або рідкого випорожнення протягом 24 годин. Щорічно реєструється близько 1,7 млрд випадків дитячої діареї у світі, з них 525 тис. випадків завершуються летально. До спектра найпоширеніших збудників бактеріальних кишкових інфекцій належить *Shigella spp*, *Campylobacter*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*. Діарея є проявом інфекцій, що викликаються широким рядом бактерій, вірусів і паразитів, більшість з яких поширюється через забруднену фекаліями воду. Двома найпоширенішими збудниками діареї є ротавірус і бактерія *Escherichia coli*. Рекомендації ВООЗ щодо клінічного лікування діареї в дітей зосереджені на оральній регідратації, додатковому застосуванні цинку та дієтотерапії. Рутинне застосування антибіотиків не рекомендується, за винятком діареї з домішками крові, ускладнених або тяжких форм захворювання [41,44].

Проведено об'ємне дослідження з метою оцінювання потенційних переваг азитроміцину

в зниженні рівня смертності серед дітей з гастроентеритом. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, у якому взяли участь 11 500 дітей віком від 2 до 23 місяців із гострою водянистою діареєю та проявами ексикозу, проведене в Бангладеш, Індії, Кенії, Малаві, Малі, Пакистані та Танзанії. Пацієнти рандомізовані у дві однакові групи для перорального застосування азитроміцину 10 мг/кг або плацебо 1 раз на добу протягом 3 діб і спостереження протягом 180 діб. За час дослідження рівень смертності був однаковим в обох групах, і не виявлено значного відмінного ефекту від додавання азитроміцину до стандартного лікування ВООЗ гострого гастроентериту в умовах обмежених ресурсів [1]. У низці аналогічних досліджень також не виявлено значущої клінічної ефективності застосування азитроміцину в пацієнтів із діареєю порівняно з плацебо [2,11,38]. Проте в іншому дослідженні показано позитивний ефект застосування цього антибактеріального препарату у вигляді емпіричної антибіотикотерапії для лікування клінічних симптомів діареї мандрівників. Вчені спостерігали скорочення тривалості діареї до 1,5 доби [22]. У Кокранівському метааналізі шести рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо контрольованих досліджень також оцінено ефективність антибіотикотерапії діареї мандрівників. Клінічне одужання (тобто припинення діареї та пов'язаних симптомів) зафіксовано в значній більшості пацієнтів через 72 години в групі, яка отримувала антибіотики, порівняно з плацебо (ВШ=5,9, 95% ДІ: 4,1–8,6). Крім того, час до останнього несформованого випорожнення (TLUS) коливався в межах від 25 до 39 годин на тлі антибактеріальних засобів, тоді як у разі застосування плацебо він становив від 54 до 64 годин [12].

У рекомендаціях Американської спілки інфекційних захворювань (IDSA), Федерації міжнародних товариств дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (FISPGHAN), Європейського товариства дитячих інфекційних захворювань (ESPID) та Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) висвітлено дані щодо ефективності застосування азитроміцину при бактеріальних кишкових інфекціях у дітей. У більшості настанов азитроміцин є препаратом вибору при емпіричній терапії інфекційних діарей з невідомим або не встановленим етіологічним фактором. У разі ідентифікованого збудника азитроміцин рекомендований для

лікування захворювань, спричинених *Shigella*, *Campylobacter*, ентеротоксигенними штамми *Escherichia coli* та *Vibrio cholerae*. При інфекціях нетифоїдних штамів *Salmonella enterica* цей антибіотик призначається у вигляді альтернативного препарату. При шигельозі в дітей азитроміцин застосовується в дозі 12 мг/кг у першу добу та 6 мг/кг протягом наступних 4 діб загальним курсом до 5 діб; при ентеротоксигенних штаммах *Escherichia coli* – протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу; при кампілобактеріозі – протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу або одноразово в дозі 30 мг/кг; при холері – протягом 3 діб у дозі 10 мг/кг/добу або одноразово в дозу 20 мг/кг [17–19,38].

Клінічна настанова 2017 р. з діагностики та лікування інфекційних діарей IDSA пропонує призначати емпіричну терапію дітям із неврологічними ускладненнями, або за віком до 3 місяці, у вигляді цефалоспоринів третього покоління або азитроміцин, залежно від місцевих особливостей сприйнятливості антибіотиків та анамнезу подорожей. Емпірична антимікробна терапія в дорослих базується на призначенні азитроміцину або фторхінолонів [41].

Е. Bruzzese та співавт. (2018) у своєму огляді зазначають, що в країнах із високим рівнем доходів слід уникати нецільової антибактеріальної терапії. Однак азитроміцин є препаратом вибору для лікування кампілобактеріозу, а також підходить для лікування шигельозу. Тривалість лікування становить 3–5 діб [6].

Робоча група FISPGHAN у 2018 р. опублікувала Універсальні рекомендації щодо ведення гострої діареї в дітей. За їх твердженням, гострий гастроентерит у дітей зазвичай самообмежується незалежно від етіології. Клінічне одужання відбувається протягом кількох діб навіть без застосування специфічної протимікробної терапії, а збудник виводиться за кілька діб або тижнів. Тому FISPGHAN не рекомендують проводити емпіричне антибактеріальне лікування в дітей з гастроентеритом. Антибіотикотерапію слід розглянути в тяжких випадках та в дітей із групи ризику з хронічними захворюваннями або імунodefіцитом. Серед випадків, що потребують негайного призначення антибіотикотерапії у FISPGHAN, зазначені: вік до 3 місяців; діти з хронічними захворюваннями, у тому числі серпоподібно-клітинною анемією або імунodefіцитом, а та-

кож діти з ризиком розвитку тяжкої або позакишкової дисемінації; виділення специфічних патогенів, таких як *Shigella*, ентеротоксигенні (але не продукуючі *Shiga*-подібні токсини) *Escherichia coli*, *V cholerae*, *Yersinia enterocolitica* та *Entamoeba histolytica*, кампілобактерний коліт (але лікування є ефективним лише в тому разі, якщо воно проводиться протягом перших 2 діб із моменту появи симптомів) [19].

Станом на 2020 р. доцільність призначення антибактеріальної терапії при гострому гастроентериті в дітей залишається не вирішеним питанням. В оновлених рекомендаціях FISPGRAN розглядають дві потенційні причини для прийняття рішення стосовно необхідності застосування антибіотикотерапії, зокрема, тяжкість стану та фактори ризику пацієнта. Дітям із підозрою або підтвердженим інвазивним захворюванням або сепсисом, підтвердженим посівом крові або підвищеними запальними маркерами, у тому числі С-реактивний білок або нейтрофільний лейкоцитоз, слід отримувати антибіотики після отримання результатів бакпосіву калу [17].

### Лайм-бореліоз

Хвороба Лайма, або лайм-бореліоз — інфекційне трансмісивне захворювання, що викликається бактерією *Borrelia burgdorferi* і передається людині через укуси інфікованих кліщів. Протягом 2019 р. в Україні зареєстровано 4482 випадки хвороби [39]. Для захворювання характерна певна сезонність, більшість випадків хвороби Лайма фіксуються з травня до листопада. Це період найвищої активності іксодових кліщів. Захворюванню притаманна стадійність, виділяють ранню локалізовану, ранню дисеміновану та пізню хронічну фази. Типовими симптомами є лихоманка, головний біль, втома і характерне висипання на шкірі, що називається мігруючою еритемою. Це висипання виникає приблизно у 60–80% інфікованих людей і з'являється на місці укусу кліща за 3–30 діб. Відмінною рисою висипання є те, що воно поступово розширюється по периферії протягом декількох діб [9].

Своєчасна діагностика та відповідне лікування антибіотиками є необхідними для запобігання ускладненням і віддаленим наслідкам хвороби Лайма. За сучасними рекомендаціями, азитроміцин належить до препаратів вибору лікування хвороби Лайма.

Відповідно до International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), азитроміцин рекомендований як препарат першого ряду при мігруючій еритемі [7]. Більш сучасні рекомендації The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) відносять цей антибактеріальний препарат, а також амоксицилін і доксициклін до препаратів вибору при мігруючій еритемі [42].

Ефективність азитроміцину підтверджено численними дослідженнями, де *in vitro* виявлено високу чутливість *Borrelia burgdorferi* до цього антибактеріального препарату, а також до амоксициліну, цефалоспоринів і більшості антибіотиків групи тетрацикліну [4,24,25].

Отже, виняткові властивості азитроміцину, такі як бактеріостатична, імуномодулююча активність, протизапальна, секретолітична, протівірусна та бактерицидна дії, а також гарна переносимість і високий профіль безпеки, дають змогу застосовувати препарат у широкому спектрі інфекційних нозологій.

Провідним виробником антибактеріальних препаратів України є АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум»). На фармацевтичному ринку України наявний генеричний препарат виробництва АТ «Київмедпрепарат», що містить азитроміцин, під торговою назвою «Азімед®». Дослідження біоеквівалентності препаратів лінійки Азімед® (таблетки, покриті плівковою оболонкою, 500 мг; порошок для пероральної суспензії 200 мг/5 мл у флаконі; порошок для пероральної суспензії 100 мг/5 мл у флаконі) виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) та Сумамед виробництва компанії «Pliva» (Хорватія) відповідних форм випуску проведено на клінічній базі Національного фармацевтичного університету в клініко-діагностичному центрі. Результатом проведених досліджень стало підтвердження біоеквівалентності досліджуваних препаратів. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

### Висновки

Отже, наведений огляд літератури свідчить про ефективність застосування азитроміцину при різноманітних патологічних станах, таких як захворювання нижніх дихальних шляхів (пневмонії, гострий бронхіт, бронхіоліт) та лайм-бореліоз, базуючись на новітніх міжнародних рекомендаціях. Дослідження цього препарату показують гарну

переносимість, низький рівень побічних реакцій та високий профіль безпеки, що дає змогу призначати його дітям раннього віку, а бактеріостатична, антимікробна, імуномодулююча та бактерицидна

активність сприяють широкому спектрові застосування в педіатричній практиці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. ABCD study team. (2020). A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin to reduce mortality and improve growth in high-risk young children with non-bloody diarrhoea in low resource settings: the Antibiotics for Children with Diarrhoea (ABCD) trial protocol. *Trials*. 21 (1): 71. doi: 10.1186/s13063-019-3829-y.
2. Ahmed T, Chisti MJ, Rahman MW, Alam T, Ahmed D et al. (2021). Effect of 3 Days of Oral Azithromycin on Young Children With Acute Diarrhea in Low-Resource Settings: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 4 (12): e2136726. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36726.
3. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. (2007). Antibiotics for whooping cough (pertussis) *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD004404. doi: 10.1002/14651858.CD004404.pub3.
4. Ates L, Hanssen-Hübner C, Norris DE, Richter D, Kraiczky P, Hunfeld KP. (2010). Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ticks Tick Borne Dis*. 1: 30–34. doi: 10.1016/j.ttbdis.2009.11.004.
5. Borkner L, Misiak A, Wilk MM, Mills KHG. (2018). Azithromycin Clears *Bordetella pertussis* Infection in Mice but Also Modulates Innate and Adaptive Immune Responses and T Cell Memory. *Front Immunol*. 9: 1764. doi: 10.3389/fimmu.2018.01764.
6. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. (2018). Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res*. 7: 193. doi: 10.12688/f1000research.12328.1.
7. Cameron D, Johnson L, Maloney E. (2014). Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 12; 9: 1103–1135.
8. Carloan P. (2019). Pediatric Bronchitis: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1001332overview>.
9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). (2022). Lyme Disease. URL: <https://www.cdc.gov/lyme/index.html>.
10. Che SY, He H, Deng Y, Liu EM. (2019). Clinical effect of azithromycin adjuvant therapy in children with bronchiolitis: a systematic review and Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 21 (8): 812–819. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.014.
11. Das R, Kabir MF, Ashorn P, Simon J, Chisti MJ, Ahmed T. (2022). Maternal Underweight and Its Association with Composite Index of Anthropometric Failure among Children under Two Years of Age with Diarrhea in Bangladesh. *Nutrients*. 14 (9): 1935. doi: 10.3390/nu14091935.
12. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. (2000). Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 3: CD002242.
13. Entringer S. (2020). Drugs.com «Azithromycin». URL: <https://www.drugs.com/azithromycin.html>.
14. Farzam K, Nessel TA, Quick J. (2022). Erythromycin. *StatPearls*. StatPearls Publishing; Treasure Island. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk532249>.
15. Fry NK, Campbell H, Amirthalingam G. (2021). JMM Profile: *Bordetella pertussis* and whooping cough (pertussis): still a significant cause of infant morbidity and mortality, but vaccine-preventable. *J Med Microbiol*. 70 (10): 001442. doi: 10.1099/jmm.0.001442.
16. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, Hernandez J, Long MT, Ellis C. (2004). Retrospective Comparison of Azithromycin, Clarithromycin, and Erythro mycin for the Treatment of Foals with *Rhodococcus equi* Pneumonia. *J Vet Intern Med*. John Wiley & Sons. 18: 568–573. URL: <https://online.library.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02587.x>.
17. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vazquez-Frias R, Holtz L et al. (2020). Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 70 (5): 694–701. doi: 10.1097/MPG.0000000000002669.
18. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio AL, Shamir R, Szajewska H. (2014). ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 39; 1: 132–152.
19. Guarino A, Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, Boey C, Bruzzese D et al. (2018). Universal Recommendations for the Management of Acute Diarrhea in Nonmalnourished Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 67; 5: 586–593. doi: 10.1097/MPG.0000000000002053.
20. Handy LK, Bryan M, Gerber JS, Zaoutis T, Feemster KA. (2017). Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*: 139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270546/>.
21. Hart JD, Kalua K, Keenan JD, Lietman TM, Bailey RL. (2020). Effect of Mass Treatment with Azithromycin on Causes of Death in Children in Malawi: Secondary Analysis from the MORDOR Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 103 (3): 1319–1328. doi: 10.4269/ajtmh.19-0613.
22. Hawk D, Tribble DR, Riddle MS. (2010). Clinical treatment of nondysentery travelers' diarrhea during deployment. *Mil Med*. 175 (3): 140–146.
23. Heidary M, Samangani AE, Kargari A, Nejad AK, Yashmi I, Motahar M, Taki E, Khoshnood S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 36 (6): e24427. doi: 10.1002/jcla.24427.
24. Hunfeld KP, Brade V. (2006). Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr*. 22: 659–668. doi: 10.1007/s00508-006-0693-z.
25. Johnson RC, Kodner C, Russell M, Girard D. (1990). In-vitro and

- in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 25: 33–38. doi: 10.1093/jac/25.suppl\_A.33.
26. Justice NA, Le JK. (2022). Bronchiolitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441959/>.
  27. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. *Am Fam Physician.* 94: 560–565. URL: <https://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560.html>.
  28. Kramarov SO, Yevtushenko VV. (2021). The role of azithromycin in the antibacterial therapy of acute respiratory infections in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 7 (119): 63–71. doi: 10.15574/SP.2021.119.63.
  29. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. (2014). Bacterial Prevalence and Antimicrobial Prescribing Trends for Acute Respiratory Tract Infections. *Pediatrics.* 134: e956–965. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225144>.
  30. Lower Respiratory Infections Collaborators. (2018). 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.* 18 (11): 1191–1210.
  31. Luisi F, Roza CA, Silveira VD, Machado CC, Rosa KMD, Pitrez PM et al. (2020). Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol.* 46 (3): e20180376. doi: 10.36416/1806-3756/e20180376.
  32. Ministry of Health of Ukraine. (2021). World Pneumonia Day. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/pnevmonija-osnovni-simptomi-ta-likuvannja>.
  33. Morley VJ, Firgens EPC, Vanderbilt RR, Zhou Y, Zook M, Read AF, MacGeorge EL. (2020). Factors associated with antibiotic prescribing for acute bronchitis at a university health center. *BMC Infect Dis.* 20 (1): 177. doi: 10.1186/s12879-020-4825-2.
  34. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2008). Respiratory tract infection (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE Guidel: 1–20. URL: [www.nice.org.uk/CG69](http://www.nice.org.uk/CG69).
  35. Park JY, Park S, Lee SH, Lee MG, Park YB, Oh KC et al. (2016). Microorganisms Causing Community-Acquired Acute Bronchitis: The Role of Bacterial Infection. *Larcombe A, editor. PLoS One. Public Library of Science.* 11: e0165553. URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165553>.
  36. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 143 (2): 225–245.
  37. Patel PH, Hashmi MF. (2022). Macrolides. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>.
  38. Platts-Mills JA, Houghton ER, Liu J, Zhang J, Guindo O, Sayinzoga-Makombe N et al. (2021). Etiology and Incidence of Moderate-to-Severe Diarrhea in Young Children in Niger. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 10 (12): 1062–1070. doi: 10.1093/jpids/piab080.
  39. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Lyme disease. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osoblivo-nebezpechni-infekcij/khvoroba-layma>.
  40. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 134 (5): 1474–1502.
  41. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS et al. (2017). 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases.* 65; 12: e45–e80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>.
  42. The National Institute for Health and Care Excellence. (2018). NICE guideline. «Lyme disease» [NG95]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
  43. UNICEF. (2022). Childhood diseases. URL: <https://www.unicef.org/health/childhood-diseases>.
  44. WHO. (2017). Diarrhoeal disease URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
  45. WHO. (2019). Pertussis. URL: [https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1).
  46. WHO. (2020). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019. URL: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
  47. WHO. (2022). Pneumonia in children. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
  48. Yang J. (2020). Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res. SAGE Publications Ltd.* 48. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520932104>.
  49. Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, Zou B, Lin JT, Wu MS, Liou JM, Wu CY. (2018). Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. First-line Helicobacter pylori eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: a systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 67 (1): 20–27.

#### Відомості про авторів:

**Крамарьов Сергій Олександрович** — д.мед.н., проф. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>.

**Серякова Ірина Юрівна** — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел. (044) 483-74-62. <https://orcid.org/0000-0002-2793-6584>.

Стаття надійшла до редакції 17.12.2022 р., прийнята до друку 07.02.2023 р.