

УДК 616.21/23-022.7-053.2-085.33

О.О. Речкіна

Раціональна антибіотикотерапія при інфекціях дихальних шляхів у дітей: сучасні рекомендації

ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 153-160. doi: 10.15574/SP.2024.137.153

For citation: Rechkina OO. (2024). Rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children: modern recommendations. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 153-160. doi: 10.15574/SP.2024.137.153.

Захворювання респіраторного тракту зберігають свою актуальність у педіатрії.

Мета — висвітлити сучасні рекомендації щодо призначення раціональної антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів у дітей для поліпшення клінічної практики та збереження ефективності антибактеріальних препаратів.

Розглянуто принципи раціонального застосування антибіотиків у лікуванні респіраторних захворювань у педіатричній практиці. Наведено дані вивчення фармакологічного профілю азитроміцину, його ефективність і безпечність застосування в лікуванні респіраторних захворювань. Детально проаналізовано спектр дії препарату, його фармакокінетику та можливість побічних ефектів. Висвітлено результати клінічних випробувань і метааналізів, наголошено на важливості правильного дозування та тривалості курсу лікування.

Надані результати дають змогу визначити оптимальні підходи до застосування азитроміцину в лікуванні респіраторних захворювань у дітей, сприяючи поліпшенню клінічної практики та збереженню ефективності антибіотикотерапії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, захворювання респіраторного тракту, антибактеріальна терапія, азитроміцин.

Rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children: modern recommendations

O. O. Rechkina

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Diseases of the respiratory tract remain relevant in pediatrics.

Purpose — to provide modern recommendations for the prescription of rational antibiotic therapy for respiratory tract infections in children to improve clinical practice and preserve the effectiveness of antibacterial drugs.

The principles of optimal use of antibacterial drugs in the treatment of respiratory diseases in pediatric practice are discussed. The data of the study of the pharmacological profile of azithromycin, its effectiveness and safety in the treatment of respiratory diseases are presented. A detailed analysis of the drug's spectrum of action, its pharmacokinetics, and the possibility of side effects is provided. The study includes the results of clinical trials and meta-analyses, emphasizing the importance of choosing the right dosage and duration of treatment.

The presented results contribute to the understanding of optimal approaches to the use of azithromycin in the treatment of respiratory diseases in children, contributing to the improvement of clinical practice and maintaining the effectiveness of antibiotic therapy.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, diseases of the respiratory tract, antibacterial therapy, azithromycin.

На сучасному етапі розвитку медичної науки і практики респіраторні захворювання в дітей є однією з найактуальніших проблем дитячого здоров'я. Захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів визначаються як великий медичний виклик, оскільки впливають на різноманітні аспекти дитячого розвитку. Висока питома вага гострих респіраторних захворювань у структурі інфекційної патології, високий ризик розвитку тяжких ускладнень, складність диференційної діагностики між вірусною та бактеріальною етіологією, необхідність обґрунтованого і виваженого рішення щодо застосування антибактеріальних препаратів із позиції доказової медицини обумовлюють актуальність проблеми респіраторних інфекцій у дитячій практиці [27].

При захворюваннях респіраторного тракту в усьому світі найчастіше призначаються антибактеріальні препарати (АБП) [3,20]. Антибіотики часто застосовуються як у педіатричних

стаціонарах, так і в амбулаторних умовах, при цьому значна частка призначень антибіотиків вважається необґрунтованою. Саме тому знання сучасних принципів застосування раціональної антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів на амбулаторному етапі лікування, особливо в педіатрії, є надзвичайно актуальними та необхідними кожному практикуючому спеціалісту [27].

Невідповідне та надмірне застосування АБП у всіх ситуаціях, у тому числі у ветеринарній медицині, та відсутність нових методів лікування зумовили глобальну кризу антибіотикорезистентності (АБР). Лише в первинній медичній допомозі від 8,8% до 23,1% призначених антибіотиків вважаються недоречними [14], а в деяких країнах ця цифра досягає 50%. Кожне 5-те амбулаторне відвідування педіатра закінчується призначенням АБП, що становить майже 50 млн рецептів антибіотиків щорічно в Сполучених Штатах Америки, принаймні половина з яких вважається невідповідною [9,34].

Мета дослідження — висвітлити сучасні рекомендації щодо призначення раціональної антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів у дітей для поліпшення клінічної практики та збереження ефективності антибактеріальних препаратів.

Всесвітня організація охорони здоров'я описала АБР як серйозну загрозу глобальній безпеці охорони здоров'я [44], що суттєво знижує здатність ефективного лікування та профілактики інфекцій, таким чином посилюючи рівень захворюваності та смертності. Причини стійкості до антибіотиків — надмірне застосування антибіотиків, недотримання пацієнтами курсу лікування, неналежний контроль у лікарнях, надмірне застосування антибіотиків у тваринництві тощо [25], тому оптимізація призначення цих лікарських засобів є однією з п'яти стратегічних цілей Глобального плану дій Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо АБР.

За оцінками міжнародних експертів [6,33], стійкість мікроорганізмів до АБП є причиною понад 700 тис. смертельних випадків щорічно. Так, лише в країнах Європейського Союзу щороку помирає від інфекцій, спричинених АБР, понад 25 тис. осіб. І, за прогнозами, якщо світова медична спільнота не вживатиме невідкладних заходів щодо стримування розвитку АБР, то вже до 2050 р. від інфекцій, стійких до антибіотиків, людство втрачатиме близько 10 млн щорічно, тобто в 14 разів більше, ніж тепер.

Але ці прогнози зроблені ще до початку пандемії COVID-19. Довгострокові наслідки COVID-19 для АБР викликають серйозне занепокоєння через підвищене застосування антибіотиків пацієнтами, інфікованими SARS-CoV-2. За даними [28,42], понад 90% пацієнтів із COVID-19 отримували антибіотики, у тому числі в комбінованій терапії та парентерально в амбулаторних умовах. 70% пацієнтів із COVID-19 застосовували антибіотикотерапію, незважаючи на те, що менше 10% мали бактеріальну або грибкову коінфекцію. У 96% випадків лікування проводилося до підтвердження бактеріальної етіології інфекції. 2/3 пацієнтів із COVID-19 отримували антибіотики, хоча поширеність бактеріальної коінфекції і вторинної інфекції становила 3,5–14,3% [23]. Розрив між поширеністю бактеріальної інфекції й частотою призначення антибіотиків підкреслює можливість значного надмірного застосування АБП у цих пацієнтів. Отже, саме неправильне застосування таких лікарських засобів може

зумовлювати стійкість до них як довготривалого наслідку пандемії COVID-19.

У зв'язку з цим на всіх рівнях слід зробити кроки, спрямовані на зменшення впливу та обмеження поширення АБР, при цьому особливо важливу роль у збереженні потенціалу відіграють антибіотики.

Раціональна антибіотикотерапія є найважливішою стратегією стримування зростання АБР. Раціональна антибіотикотерапія (стратегія SMART) передбачає [7]:

- Standard (стандарт) — вибір лікарського засобу має базуватися на світових стандартах і рекомендаціях, які ґрунтуються на даних доказової медицини;

- Mind (раціональність) — рішення про призначення антибіотика необхідно підтверджувати конкретними показаннями;

- Adequate (адекватність) — лікарський засіб слід призначати в оптимальному дозуванні;

- Resistance (резистентність) — антибіотик має бути дієвим відносно основних збудників захворювання;

- Time (час та оптимальний курс лікування) — своєчасність антибіотикотерапії.

На жаль, дотепер спостерігається значна кількість помилок у призначенні антибіотикотерапії [5]. До найчастіших можна віднести: необґрунтоване призначення (застосування при інфекційних процесах небактеріального генезу); неправильний вибір препарату, зокрема, порушення основних принципів емпіричної антибіотикотерапії; неадекватний режим дозування; необґрунтоване/нераціональне комбінування препаратів; парентеральне введення в ситуаціях, коли пероральне застосування так само ефективно або парентеральне призначення на амбулаторному етапі лікування; комбінована терапія за можливості призначення одного препарату, неправильні критерії оцінювання ефективності лікування; невідповідна тривалість терапії; планування антибіотикотерапії без урахування місцевих тенденцій АБР.

На які питання має звернути увагу лікар-клініцист перед призначенням антибіотика [39]: 1. Клінічний діагноз. 2. Наявність показань до застосування антибіотика. 3. За наявності показань — негайне чи відкладене (wait and see) призначення. 4. Який саме антибіотик? Часто, особливо в респіраторній педіатрії, — емпіричний стартовий підхід. 5. Анамнез щодо алергії: який антибіотик, коли і які були прояви? 6. Анамнез щодо нещодав-

нього застосування антибіотика: коли, який? 7. Оптимальний режим застосування і дозування. 8. Можливий пероральний шлях, ступенева терапія. 9. Особливості пацієнта, вік дитини та комплаєнс лікування. 10. Тривалість терапії. 11. Оцінка відповіді на лікування. 12. Урахування проблеми антимікробної резистентності.

Лікарі у своїй клінічній практиці мають дотримуватися принципів розумного призначення антибіотиків. Зручність застосування препарату забезпечує дотримання пацієнтом режиму лікування, особливо це важливо на амбулаторному етапі надання допомоги. Препарат повинен мати просту схему застосування (1–2 рази на добу), нетривалий курс лікування (5–10 діб), оптимальну лікарську форму (таблетки, сироп) і добру переносимість.

Прийнятність лікарських форм відіграє вирішальну роль у виписуванні рецептів, особливо в педіатрії. Оскільки діти залежно від віку можуть ще не розуміти причини застосування ліків, важливо зробити ліки якомога придатнішими для них. Активний інгредієнт досягає місця своєї дії, лише якщо дитина погоджується застосовувати ліки. Таким чином, прийнятність, що визначається Європейським агентством із лікарських засобів як «загальна здатність і готовність пацієнта використовувати ліки, а також особи, яка його доглядає, вводити ліки за призначенням», є ключовим критерієм у застосуванні ліків у дітей [18]. Результати деяких досліджень підкреслюють погану прийнятність парентеральних лікарських форм і заохочують віддавати перевагу іншим шляхам доставки ліків, де це можливо в педіатрії [43], особливо при легкій та середній тяжкості захворювання [5].

Фізіологічні особливості дитячого організму можуть призводити до зміни фармакокінетики більшості ліків, чинити вплив на вибір форми випуску і точність дозування антибіотиків. Згідно з рекомендаціями [20], дітям віком до 12 років слід призначати антибіотики в суспензіях із розрахунком дози на кілограм маси тіла. Також під час вибору лікарської форми антибактеріального препарату потрібно враховувати якість активного фармацевтичного інгредієнта, його біодоступність у разі перорального застосування, клінічну ефективність, високий профіль безпечності, різноманіття форм випуску, зручність дозування і прийнятність пацієнтом.

На сучасному фармацевтичному ринку України всім цим вимогам відповідає антибак-

теріальний препарат «Азімед» виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум»). Діюча речовина препарату — азитроміцин, який є представником групи макролідних антибіотиків — азалідів. Молекула утворюється в результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і в пригніченні транслокації пептидів.

Механізм дії азитроміцину, у тому числі пригнічення синтезу бактеріального білка, пригнічення вироблення прозапальних цитокінів, пригнічення інвазії нейтрофілів і зміна поляризації макрофагів, дає йому здатність діяти проти широкого кола мікроорганізмів [13]. Азитроміцин має широкий спектр антимікробної дії, впливаючи як на аеробні грампозитивні бактерії (*Staphylococcus aureus* метицилін-чутливий, *Streptococcus pneumoniae* пеніцилін-чутливий, *Streptococcus pyogenes*), так і на аеробні грамнегативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*), а також внутрішньоклітинно розташовані збудники (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* та *Mycoplasma pneumoniae*). Отже, антибактеріальний препарат «Азімед» ефективно впливає на мікроби, розташовані як у тканинах, так і внутрішньоклітинно.

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що азитроміцину притаманні додаткові неантибактеріальні ефекти, зокрема, протизапальна й імуномодуюча дії [26]. Стимулюючий вплив на імунні й епітеліальні клітини включає взаємодію з фосфоліпідами й кіназою Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinase) і наступною модуляцією транскрипції факторів AP-1 (activator protein-1), NF-κB (nuclear factor kappa B), запальних цитокінів і продукції муцину [31].

Протизапальні та імуномодуючі властивості [13,31] обумовлені тим, що азитроміцин пригнічує синтез і/або секрецію запальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлин), підвищує продукцію протизапальних цитокінів (IL-2, IL-4, IL-10), зменшує вироблення прозапальних цитокінів. На сьогодні доведений його вплив на нейтрофіли у вигляді зменшення нейтрофільного оксидатного вибуху, пригнічення міграції нейтрофілів у вогнище запалення, збільшення апаптозу та дегрануляції їх, пригнічення фагоцитозу, зменшення еозинофільного

запалення. Також повідомляється про імуномодулюючу дію [47] на деякі інші клітини, у тому числі фібробласти, епітеліальні та ендотеліальні клітини, макрофаги та дендритні клітини. Азитроміцин має найбільше проникнення макролідів у тканини, накопичуючись особливо у фагоцитах, які переносять його до вогнища запалення, а також підвищує цілісність епітелію [22].

Також добре встановлена здатність азитроміцину впливати на прохідність дихальних шляхів за рахунок поліпшення мукоциліарного транспортування, пригнічення секреції келихоподібних клітин, зменшення бронхоспазму [45]. Завдяки вказаним механізмам у застосуванні азитроміцину зменшується гіперреактивність дихальних шляхів, що часто супроводжує респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів. За останніми дослідженнями, у сукупності ці ефекти зменшують вироблення слизу. Результати свідчать про перевагу цього препарату над іншими антибіотиками в лікуванні захворювань, що супроводжуються густим мокротинням та утрудненням евакуації секрету з бронхолегеневої системи.

Підсумовуючи, слід зазначити, що препарат має багато переваг завдяки імуномодулюючій, протизапальній та антибактеріальній дії; дані опублікованих досліджень свідчать про потужну його дію, що вказує на його користь для пацієнтів із різними запальними захворюваннями дихальних шляхів.

Незважаючи на те, що пневмонія в дітей часто має вірусний характер, у переважній більшості випадків емпіричне лікування передбачає призначення антибіотика. Вибір препарату для антибіотикотерапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей залежить від віку пацієнта та імовірної етіології [38]. При цьому, враховуючи, що найчастіше в дітей віком від 5 років пневмонію викликає *Mycoplasma pneumoniae*, саме цій категорії хворих призначають азитроміцин [21,49]. При гострих захворюваннях респіраторного тракту азитроміцин також показаний дітям, у яких виявляється алергія на пеніциліни, дизбіоз або є підозра на атипичний збудник позагоспітальної пневмонії або бронхіту [17].

Завдяки механізмам дії азитроміцин викликає інтерес до застосування в лікуванні свистячих хрипів (візінгу) у дітей. Протягом останніх 20 років досліджуються ці питання, але результати дотепер залишаються суперечливими.

У кількох дослідженнях показано багатообіцяючий захист від подальших епізодів хрипів у немовлят, які отримують азитроміцин під час першого епізоду [2,24]. J. Stockholm та співавт. [36] визначено, що азитроміцин чинить вражаюче скорочення на 63% епізоду симптомів.

У подальшому в метааналізі [41] наведено поглиблений аналіз ефективності азитроміцину при гострому бронхіоліті та рецидивному візінгу. Встановлено, що азитроміцин може скорочувати час госпіталізації при гострому бронхіоліті та епізодах свистячого дихання в дітей віком до 2 років, але при цьому препарат, призначений у період гострого свистячого дихання, не чинить профілактичного ефекту щодо рецидиву свистячого дихання в майбутньому. Азитроміцин має подібний профіль побічних ефектів до плацебо.

Сучасні нові концепції вивчення рецидивного свистячого дихання в дошкільному віці включають результати терапії на основі симптомів до індивідуального лікування. Близько 75% дітей дошкільного віку з хрипами мають неалергічні хрипи, пов'язані з інфекцією, яка не реагує на інгаляційні кортикостероїди. Неупереджене оцінювання запалення нижніх дихальних шляхів у дітей дошкільного віку зі свистячим диханням визначило кластер пацієнтів із переважним нейтрофільозом, резистентністю до стероїдів і відміною від тих, хто має сенсифілізацію до аероалергенів. У них також була вірусна інфекція нижніх дихальних шляхів (переважно риновірусна) та бактеріальна інфекція, пов'язана з нейтрофільозом, навіть якщо вони клінічно були стабільними. Цій групі може бути корисний тривалий курс (2–6 тижнів) цільових антибіотиків. Дослідження Early Administration and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses (APRIL) (n=607) показало значне зменшення кількості інфекцій верхніх дихальних шляхів, які прогресували до гострого свистячого дихання, на тлі раннього застосування азитроміцину порівняно з плацебо. L.V. Bacharier та співавт. [1] повідомили, що ризик прогресування до тяжких інфекцій нижніх дихальних шляхів був на 36% нижчим у групі азитроміцину порівняно з плацебо. Проте це не впливало на скорочення терміну до наступного епізоду візінгу, а також зростання резистентності бактерій до макролідів викликало занепокоєння дослідників. Докази засвідчили, що ранній початок застосування азитроміцину може запобігати прогресуванню

до важкого нападу, але клінічні переваги повинні бути збалансовані з побоюваннями щодо АБР [41].

Кашлюк — це інфекційна респіраторна інфекція, спричинена бактерією *Bordetella pertussis*. Основою лікування є макролідні антибіотики, які зменшують передачу, скорочують тривалість симптомів і знижують рівень смертності в немовлят [38]. Усі сучасні рекомендації щодо лікування кашлюку в дітей вказують на застосування макролідів, зокрема азитроміцину, для лікування й постконтактної профілактики його в усіх вікових групах, а в групі новонароджених є безальтернативним серед макролідів, оскільки є єдиним препаратом, що не асоціюється з розвитком гіпертрофічного пілоричного стенозу. Зазвичай азитроміцин рекомендують при кашлюку в дозі 10 мг/кг/добу протягом 3–5 діб. Нещодавно з'явилися повідомлення щодо резистентності *Bordetella pertussis* до макролідів, але вона особливо поширена в материковому Китаї [16].

Зростаюча кількість досліджень свідчить, що непротинфекційні ефекти макролідів мають важливе та потенційне значення для лікування хронічних захворювань дихальних шляхів у дітей, терапія описана як «тривале застосування низьких доз» [37]. Автори узагальнюють докази застосування тривалої низькодозової макролідної антибіотикотерапії для лікування хронічних захворювань дихальних шляхів у дітей. Нещодавні дослідження та рекомендації підтверджують, що довгострокова терапія макролідними антибіотиками в низьких дозах має потенційну користь для дітей з тяжкою астмою, муковісцидозом (МВ), бронхоектазами, не пов'язаними з МВ, і облітеруючим бронхіолітом. Окрім того, довгострокова терапія макролідними антибіотиками в низьких дозах має високий рівень безпечності. За висновками ряду авторів, азитроміцин, завдяки здатності модулювати численні імунологічні підсистеми для ряду інфекцій без суттєвого порушення фізіологічного гомеостазу, може бути віднесений до класу безпечних, легко доступних методів лікування.

Останнім часом тривале застосування азитроміцину є складовою комплексного лікування МВ. Встановлено [8,12], що тривале застосування азитроміцину зменшує кількість легеневих загострень, кількість діб госпіталізації з приводу легеневих загострень і, у деяких дослідженнях, поліпшує об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1).

Доведено, що препарат має абсолютну біодоступність у разі перорального застосування у 35–42% здорових добровольців і пацієнтів із МВ. Після введення одноразової пероральної дози 500 мг концентрації в тканинах перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію, яка пригнічує 90% імовірних патогенів (MIC90 — *Minimum inhibitory concentrations*), фагоцитарні концентрації можуть досягати більш ніж у 200 разів концентрацій у сироватці крові, та завдяки періоду напіврозпаду 68 годин такі ефективні рівні можна підтримувати протягом кількох діб [8].

Крім того, на тлі азитроміцину зменшується необхідність призначення внутрішньовенних антибіотиків. Отримані дані [12] свідчать, що азитроміцин через активацію специфічної мРНК поліпшує порушену провідність хлоридів у пацієнтів із МВ. Важливою є також взаємодія препарату з *Pseudomonas aeruginosa*. Хоча азитроміцин не має суттєвого антибактеріального ефекту щодо цього патогена, на тлі субоптимальних концентрацій азитроміцину патогенна активність *Pseudomonas aeruginosa* зменшується. Виявлено, що азитроміцин може значно пригнічувати утворення та рухливість біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*, а також знижувати вірулентність шляхом пригнічення системи кворум-сенсингу, супресії продукції токсичних речовин бактеріального походження, зменшення адгезії *Pseudomonas aeruginosa* до слизової оболонки дихальних шляхів. На сьогодні в пацієнтів із МВ азитроміцин слід призначати постійно в імуномодуляторній дозі 10 мг/кг/добу 3 рази на тиждень. Також його застосування рекомендоване в національних консенсусних рекомендаціях щодо МВ.

Існує все більше доказів щодо його призначення при інших респіраторних захворюваннях у дорослих і дітей для зменшення повторних легеневих загострень, у тому числі при бронхоектазах, не пов'язаних із МВ [15,35], та первинній циліарній дискінезії [19,29]. Повідомляється про ефективність і безпечність макролідів у лікуванні дітей з бронхоектазами, надаючи докази для лікування цих пацієнтів, хоча зазначається, що макроліди суттєво не знижують ризику наявності збудників (за винятком *Moraxella catarrhalis*) у цих пацієнтів та суттєво не підвищують прогнозованого ОФВ1 [35].

Усе більшої зацікавленості набувають клінічні дослідження щодо призначення азитроміцину пацієнтам із бронхіальною астмою (БА). Так, результати рандомізованих клінічних

досліджень [10,11,30] доводять ефективність застосування препарату в лікуванні дітей з погано контрольованою БА, яке сприяє поліпшенню контролю БА та зменшенню кількості загострень. За результатами досліджень, спостерігається зменшення на 40% загострень тяжкої БА, а також інфекцій дихальних шляхів. Позитивний ефект забезпечує багатообіцяючий варіант лікування БА, що складно піддається лікуванню в дітей, які продемонстрували адекватне застосування контрольних препаратів і оптимальну техніку інгаляції [10]. Проведений метааналіз [30] свідчить, що азитроміцин може бути корисним для поліпшення деяких клінічних симптомів і легеневої функції в дітей старшого віку (від 6 років) із персистою БА. Але це ще потребує подальших досліджень для визначення терапевтичної схеми, тривалості лікування, віддалених наслідків тривалого застосування азитроміцину в цієї категорії хворих.

Ще одна перевага азитроміцину полягає в тому, що він ефективний при неозинофільній БА, для якої доступно небагато інших перспективних варіантів лікування [40]. Крім того, у цих пацієнтів із погано контрольованою БА задокументовані мікоплазмові та хламідійні інфекції. Отже, на сьогодні докази клінічних випробувань на підтримку тривалого застосування азитроміцину в дітей з БА дуже обмежені та суперечливі, а його застосування, імовірно, слід розглядати лише для тих дітей, для яких характерні тяжкі напади, що загрожують життю, або у яких бактеріальні інфекції є важливим фактором загострення.

Різноспрямовані властивості азитроміцину, зокрема, бактеріостатична та імуномодулююча, протизапальна, секретолітична, противірусна та бактерицидна дії, а також гарна переносимість і високий профіль безпечності дають змогу застосовувати препарат у широкому спектрі захворювань респіраторного тракту, особливо в педіатричній практиці.

На прийнятність препарату впливають не лише лікарські форми, але й деякі інші характеристики продукту, пацієнта та режиму введення. Також генеричні продукти можуть мати різні рівні прийнятності порівняно з референтним продуктом. Це може бути пов'язано зі зміненним розміром таблетки, ароматизаторами, підсолоджувачами або барвниками [43]. Тому важливо знати прийнятність ліків на ринку, щоб використовувати їх належним чином.

Генеричним лікарським засобом є той, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, як і референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність із референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності. Саме для препарату «Азимед» (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) доведена біоеквівалентність оригінальному засобу шляхом порівняльного аналізу фармакокінетики [48]. З погляду доказової медицини, біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

Отже, кому й коли слід призначати азитроміцин?

Для Азимеду, порошок для оральної суспензії, показання наступні:

✓ інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

– 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.

Для Азитроміцину, таблетки, показання наступні:

✓ інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

– 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*.

Дуже важливою характеристикою в застосуванні будь-якого лікарського препарату є його переносимість і безпечність. Безпечність азитроміцину при дитячих інфекційних захворюваннях проаналізована в клінічному систематичному огляді і метааналізі [46] щодо застосування азитроміцину в лікуванні інфекційних захворювань у дітей (9 досліджень за участю 3597 пацієнтів). Авторами проаналізовано ре-

зультати клінічних випробувань і метааналізу та зроблено висновки, що порівняно з плацебо азитроміцин не має підвищеного ризику побічних реакцій. Клінічна безпечність азитроміцину є відносно кращою порівняно з іншими антибіотиками.

Ще одна перевага суспензії для перорального застосування «Азимед» — три форми випуску суспензії з різним дозуванням та об'ємом, що дає змогу забезпечувати курс терапії одним флаконом у дітей різного віку. Суспензія приємна на смак, має дозувальний шприц, що забезпечує високу точність дозування препарату на кілограм маси тіла дитини. Також препарат наявний у вигляді капсул і таблеток, що дає змогу зручно його застосову-

вати в дітей старшого віку та дорослих. Отже, широка лінійка препарату задовольняє всі вікові категорії пацієнтів і може призначатися для лікування захворювань респіраторного тракту.

Висновки

Наведені результати дають змогу визначити оптимальні підходи до застосування азитроміцину в лікуванні респіраторних захворювань у дітей, сприяючи поліпшенню клінічної практики та збереженню ефективності антибіотикотерапії.

Раціональна антибіотикотерапія — це не просто стратегія ведення пацієнта з бактеріальною інфекцією, а обов'язок кожного лікаря.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bacharier LB et al. (2015). Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses. *JAMA*. 314: 2034. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13896>.
- Beigelman A, Isaacson-Schmid M, Sajol G et al. (2015). Randomized trial to evaluate azithromycin's effects on serum and upper airway IL-8 levels and recurrent wheezing in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 135 (5): 1171–8.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.001. PMID: 25458910; PMCID: PMC4426225.
- Chai G, Governale L, McMahon AW et al. (2012). Trends of outpatient prescription drug use in US children, 2002–2010. *Pediatrics*. 130 (1): 23–31.
- Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. (2020). Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. *J Asthma*. 57: 525–531.
- Dziublyk Ola. (2016). Nehospitalni infektsii nyzhnikh dykhalnykh shliakhiv. Vinnytsia: TOV «Merkiuri-Podillia»: 255. [Дзюблик ОЯ. (2016). Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. Вінниця: ТОВ «Меркьюри-Поділля»: 255].
- EURO WHO. (2011). World health day 2011 antibiotic resistance no action today no cure tomorrow. Past themes of worldhealth day. URL: <https://www.euro.who.int/ru/about-us/whd/past-themes-of-worldhealth-day/world-health-day-2011-antibiotic-resistance-no-action-today-no-cure-tomorrow>.
- Feshchenko Yul, Dziublyk Ola. (2020). Nehospitalna pnevmoniiia. K.: Samit-knyha: 468. [Фещенко ЮІ, Дзюблик ОЯ. (2020). Негоспітальна пневмонія. К.: Саміт-книга: 468].
- Firth A, Prathapan P. (2020). Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. 1; 207: 112739. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112739. PMID: 32871342; PMCID: PMC7434625.
- Gerber JS. (2021). Antibiotic Stewardship in Pediatrics. 147 (1): e2020040295. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-040295>.
- Ghimire JJ, Jat KR, Sankar J. (2022). Azithromycin for Poorly Controlled Asthma in Children: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 161 (6): 1456–1464. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.025.
- Hahn DL. (2022). Azithromycin Response in Uncontrolled Asthma in Children: Binary or Continuous? *Chest*. 162 (1): e61. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.055. PMID: 35809954.
- Hardman SJ, Shackley FM, Ugonna K, Darton TC et al. (2023). Seasonal Azithromycin use in paediatric protracted bacterial bronchitis does not promote antimicrobial resistance but does modulate the nasopharyngeal microbiome. *Int. J. Mol. Sci*. 24: 16053. <https://doi.org/10.3390/ijms242216053>.
- Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M et al. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 36 (6): e24427. doi: 10.1002/jcla.24427. PMID: 35447019; PMCID: PMC9169196.
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. (2011). Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 128 (6): 1053–1061.
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. (2019). British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 74 (S1): 1–69. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. (2022). Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 7; 11 (11): 1570. doi: 10.3390/antibiotics11111570. PMID: 36358225; PMCID: PMC9686491.
- Khaytovich, N. (2022). Rational Antibiotic Therapy of Respiratory Infections in Children. *Child's health*. (8.51): 139–146. [Хайтович Н. (2022). Раціональна антибіотикотерапія респіраторних інфекцій у дітей. *Здоров'я дитини*. (8.51): 139–146]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.8.51.2013.85052>.
- Klingmann V, Vallet T, Münch J et al. (2023). Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 7; 12 (12): 1709. doi: 10.3390/antibiotics12121709. PMID: 38136743; PMCID: PMC10740640.
- Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG et al. (2020). Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir. Med*. 8: 493–505. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
- Kramariev S. (2021). Rational Antibiotic Therapy of Respiratory Tract Diseases in Children. *Child's health*. (1.69): 114–118. [Крамарев С. (2021). Раціональна антибіотикотерапія захворювань дихальних шляхів у дітей. *Здоров'я дитини*. (1.69): 114–118]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.1.69.2016.73728>.
- 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.
- Kricker JA, Page CP, Gardarsson FR, Baldrusson O, Gudjonsson T, Parnham MJ et al. (2021, Oct). Nonantimicrobial actions of macrolides: overview and perspectives for future development. *Pharm. Rev*. 73: 1404–1433. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000300>.
- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V et al. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.

24. Luisi F, Roza CA, Silveira VD et al. (2020). Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol.* 2; 46 (3): e20180376. doi: 10.36416/1806-3756/e20180376. PMID: 32130359; PMCID: PMC8650811.
25. Martinez-Gonzalez NA, Coenen S, Plate A et al. (2017). The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 7: e01625.
26. McMullan BJ, Mostaghim M. (2015). Prescribing azithromycin. *Aust Prescr.* 38 (3): 87–89. doi: 10.18773/austprescr.2015.030. PMID: 26648627; PMCID: PMC4653965.
27. Niankovskiy SL. (2019). Ratsionalna antybiotykoterapiia u ditei: suchasni rekomendatsii. *Zdorov'ia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Pediatriia».* 3: 50. [Няньковський СЛ. (2019). Рациональна антибиотикотерапія у дітей: сучасні рекомендації. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія».* 3: 50].
28. Nori P, Cowman K, Chen V et al. (2021). Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 42 (1): 84–88. doi: 10.1017/ice.2020.368.
29. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. (2021). Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int. J. Mol. Sci.* 22: 9834. <https://doi.org/10.3390/ijms22189834>.
30. Pan X, Liu Y, Luo J et al. (2022). The efficacy and safety of azithromycin in treatment for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 57 (3): 631–639. doi: 10.1002/ppul.25783. PMID: 34862766.
31. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 143 (2): 225–245. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
32. Plewig G, Schopf E. (1975). Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. *J. Invest. Dermatol.* 65 (6): 532–536.
33. Salmanov AH. (2016). Stratehichniy plan dii Ukrainy z profilaktyky infektsii, pov'iazanykh z nadanniam medychnoi dopomohy ta antymikrobnoi rezystentnosti. K.: Ahrar Media Grup: 380. [Салманов АГ. (2016). Стратегічний план дій України з профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та антимікробної резистентності. К.: Аграр Медіа Груп: 380].
34. Smieszek T, Pouwels KB, Dolk FCK et al. (2018). Potential for reducing inappropriate antibiotic prescribing in English primary care. *J Antimicrob Chemother.* 73: 36–43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx500>.
35. Song G, Zhang Y, Yu S et al. (2023). Efficacy and safety of macrolides in the treatment of children with bronchiectasis: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 94: 1600–1608. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02591-5>.
36. Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH et al. (2016). Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 4 (1): 19–26. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00500-7. PMID: 26704020; PMCID: PMC7164820.
37. Sun J, Li Y. (2022). Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases. *Pediatr Res.* 91: 1036–1042. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01613-4>.
38. Swainston HT, Keam SJ. (2007). Azithromycin extended release: a review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in the US. *Drugs.* 67: 773–792. doi: 10.2165/00003495-200767050-00010.
39. Telegram-kanal «Pediatriia ta alerholohiia z Kryvopustovymy». [Telegram-канал «Педіатрія та алергологія з Кривопустовими»]. URL: <https://t.me/+r1336kEWUOAxNWJi>.
40. Thomas D, Gibson PG. (2022). Long-term, low-dose Azithromycin for uncontrolled asthma in children. *Chest.* 162 (1): 27–29. doi: 10.1016/j.chest.2022.03.035. PMID: 35809932.
41. Ukkonen RM, Renko M, Kuitunen I. (2023). Azithromycin for acute bronchiolitis and wheezing episodes in children – a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Res.* 56: 58Z. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02953-z>.
42. Ukuhor HO. (2021). The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. *J Infect Public Health.* 14 (1): 53–60. doi: 10.1016/j.jiph.2020.10.018. PMID: 33341485; PMCID: PMC7831651.
43. Vallet T, Bensouda Y, Saito J et al. (2021). Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in Children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics.* 13: 1721. doi: 10.3390/pharmaceutics13101721.
44. World Health Organisation. (2005). Antimicrobial resistance: a threat to global health security. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/20247>.
45. Yang J. (2020). Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res.* 48 (6): 300060520932104. doi: 10.1177/0300060520932104. PMID: 32589092; PMCID: PMC7323306.
46. Zeng L. (2020). Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 76 (12): 1709–1721. doi: 10.1007/s00228-020-02956-3.
47. Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. (2018). The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol.* 13: 9: 302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302. PMID: 29593707; PMCID: PMC5859047.
48. Zupanets IA, Bezuhla NP, Lybina VV, Kudryts YV, Kuvaiskov YuH. (2013). Otsinka vzaiemozaminnosti Azymedu – bioekvivalentnist dovedena! *Liky Ukrainy.* 1 (167): 1–4. [Зупанець ІА, Безугла НП, Либіна ВВ, Кудрис ІВ, Кувайсков ЮГ. (2013). Оцінка взаємозамінності Азимеду – біоеквівалентність доведена! *Ліки України.* 1 (167): 1–4].
49. Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, Yu HR. (2021). Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 54 (4): 557–565. doi: 10.1016/j.jmii.2020.10.002. PMID: 33268306.

Відомості про авторів:

Речкіна Олена Олександрівна — д. мед. н., ст. н. с., зав. відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України". Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 10. <https://orcid.org/0000-0002-7545-8572>.
Стаття надійшла до редакції 21.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.