



УДК

Больбот Ю.К.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

## Возможности новых макролидов в лечении бактериальных заболеваний органов дыхания у детей: эффективность и безопасность азитромицина

**Резюме.** Работа посвящена вопросам выбора антибактериальных средств в лечении детей с заболеваниями органов дыхания. Рассмотрена одна из групп препаратов выбора — макролиды и наиболее часто используемый представитель этой категории антибиотиков — азитромицин. Проанализированы данные об эффективности его применения, а также уровень биоэквивалентности генерического препарата Азимед<sup>®</sup> (производство АО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум») оригинальному азитромицину. Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о том, что изучаемые лекарственные средства — Азимед<sup>®</sup> (генерик) и оригинальный препарат азитромицина — отвечают характеристикам биоэквивалентности, что определяет возможность их взаимозаменяемости.

**Ключевые слова:** дети; заболевания; антибиотики; азитромицин

Острая инфекционная респираторная патология является причиной 80 % ежегодно регистрируемых заболеваний в детском возрасте, причем их течение у детей до одного года почти в 65 % случаев осложняется отитами с наличием экссудата в полости среднего уха [1]. Кроме того, по данным компьютерной томографии, у 90 % детей с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в первые дни заболевания выявляются признаки синусита. Бактериальные риносинуситы после перенесенного ОРВИ развиваются у 10 % детей [1]. Как следствие, хронические заболевания околоносовых пазух составляют от 16 до 34 % всех лор-заболеваний у детей. Тяжелые орбитальные осложнения (абсцесс, флегмона орбиты) развиваются в 10–20 % случаев [3, 4].

К сожалению, приходится констатировать и сохраняющийся высокий уровень заболеваемости пневмонией в детском возрасте [5, 6]. В Европе и Северной Америке частота внебольничных пневмоний составляет 34–40 случаев на 1000 детского населения, а летальность может достигать 12 % [6]. Идентичные показатели представляют и отечественные авторы [7–9].

На фоне высокой детской заболеваемости инфекциями органов дыхания и поиска оптимальных методов их лечения вопросы антибактериальной терапии были, есть и будут одной из самых значительных проблем современной медицины. Со времен создания А. Флемингом пенициллина были спасены десятки, сотни миллионов жизней пациентов. Но...

На восьмом десятилетии истории применения антибиотиков врачи столкнулись с высоким уровнем сформированной приобретенной антибиотикорезистентности у ряда респираторных патогенов. Это связано с включением микробами механизмов развития устойчивости к антибиотикам, важнейшими из которых являются ферментативное расщепление антибиотика, модификация мишеней — точек приложения действия антибиотика, нарушение проницаемости наружной мембраны, активный обратный выброс антибиотика из микробной клетки во внеклеточное пространство. Ферменты, разрушающие бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), получили название «бета-лактамазы». По данным D. Williams (1997), длительное время занимающего пост президента

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2019  
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Больбот Юрий Кононович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 3 и неонатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; факс: (056) 760-51-15; e-mail: [peditria2@i.ua](mailto:peditria2@i.ua); контактный тел.: +38 (056) 760-51-15.

For correspondence: Yuriy Bolbot, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 3 and neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; fax: (056) 760-51-15; e-mail: [peditria2@i.ua](mailto:peditria2@i.ua); phone: +38 (056) 760-51-15.

Full list of author information is available at the end of the article.

Европейского общества химиотерапии инфекционных заболеваний, продукция бета-лактамаз возбудителями инфекций дыхательных путей составляет: для патогенных стафилококков — более 90 %, *M.catarrhalis* — 70–90 %, *H.influenzae* — 15 % (Бельгия и Франция), 24 % (Греция), 34 % (Испания), 38 % (африканский континент).

Проблема, в том числе, связана и с нерациональным использованием существующих классов антибактериальных средств как практикующими врачами, так и самими пациентами при попытках самолечения, что наиболее часто отмечается в лечении у детей острых респираторных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей: острого риносинусита, острого среднего отита и острого тонзиллита. Об этом свидетельствуют исследования последних лет: в 50–60 % случаев препараты назначаются при отсутствии клинических показаний [10, 11].

На фоне роста антибиотикорезистентности бактериальной флоры, особенно к лактамным антибиотикам (полусинтетическим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, широко применяемым в терапии респираторных заболеваний), обращает на себя внимание и возрастающая роль в развитии респираторных и бронхолегочных заболеваний у детей атипичных пневмотропных возбудителей, таких как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* [12–14], чувствительных только к антибиотикам, проникающим внутрь клетки бактериального возбудителя, и не чувствительных к лактамам. Термин «атипичные инфекции» был введен 20–30 лет назад в связи с их различным по сравнению с «типичными», вызываемыми внеклеточными агентами — стрептококками, стафилококками и т.д., течением, а также трудностью и редкостью их выявления в прошлые годы. Сегодня ситуация изменилась — появились технические и методологические возможности диагностики этих инфекций. По данным ряда авторов, это позволило выявить долю *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в этиологии заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей у детей, которая составляет от 20,0 до 40,0 % [15, 16].

Патогенез хламидийных и микоплазменных заболеваний отличается внутриклеточным расположением возбудителя, и это требует использования при их лечении тех антибиотиков, которые проникают внутрь клетки, создавая в ней высокие концентрации препарата [17, 18].

Среди антибактериальных средств, у которых наблюдается высокий спектр активности в отношении этиологически значимой в развитии респираторной патологии у детей микрофлоры — грамположительных кокков, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* (кроме MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), морахселлы, легионеллы, хламидии, микоплазмы, ведущее место занимают макролиды (активностью в отношении *H.influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин [19]).

Начало клинического применения макролидов датируется 1952 годом, когда в разгар великой эры открытий антибиотиков из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Парай,

был выделен эритромицин, ставший родоначальником нового класса противомикробных средств. Создателем нового антибиотика был Зельман Ваксман [42], родившийся в небольшом украинском местечке Новая Прилука, что в 15 км от Винницы, и окончивший гимназию в Одессе. Во время своего открытия он уже был гражданином США, куда уехал учиться в университете. На родине по некоторым причинам получить высшее образование было для него невозможно. Открытие было сделано им уже в ранге лауреата Нобелевской премии, полученной за создание стрептомицина — препарата, подарившего человечеству надежду в борьбе с туберкулезом, практически неизлечимым тогда заболеванием. Именно Зельман Ваксман дал группе противомикробных средств известное сегодня название «антибиотики».

Широкое применение эритромицина вскоре привело к появлению эритромициноустойчивых штаммов стафилококка, что в сочетании с данными о его плохой биодоступности из-за инактивации в кислой среде желудка обусловило резкое ограничение его применения. И в 1980–1990 гг. в клиническую практику вошли препараты, которые сегодня называют новыми макролидами. Эти препараты отличаются лучшим всасыванием по сравнению с эритромицином, имеют более длительный период полувыведения, большую стабильность в кислой среде и значительно реже вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Новый класс антибиотиков значительно отличается от других, применяющихся в медицинской практике. Высокая антимикробная активность, полинаправленность — как против внеклеточных стафилококков, стрептококков, клебсиеллы, протей и др., так и против внутриклеточных микроорганизмов — хламидии, микоплазмы, легионеллы, хорошая переносимость позволили макролидам занять одно из ведущих мест в лечении многих инфекций. Мало того, имея широкий спектр клинической активности против большого количества инфекционных факторов, макролиды обладают и другими положительными лечебными свойствами. В настоящее время современные макролиды являются одними из наиболее востребованных антибиотиков. Согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), макролиды занимают 2-е место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только β-лактамам.

Особой вехой в развитии науки об антибиотиках стало открытие в 1981 году в лаборатории под руководством хорватского ученого доктора Слободана Докича первого в истории препарата азалида из группы макролидов — азитромицина. Азитромицин был синтезирован путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода. Такое «прямое включение» многократно повысило кислотоустойчивость азитромицина по сравнению с другими макролидами, которая стала в 300 раз выше, чем у «первопроходца» макролидов эритромицина. Спустя семь лет после завершения многочисленных доклинических и клинических испытаний азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок и быстро покорило его.

Активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных патогенов, в том числе внутриклеточных — хламидий, микоплазм, легионелл, азитромицин заслуживает ранее широко используемого определения антибиотика широкого спектра действия. Препарат показал себя как эффективный и безопасный антибиотик, создающий высокие концентрации в очагах воспаления. Механизм действия азитромицина связан с угнетением синтеза белка в клетке микроорганизма при его связывании с рибосомальной субъединицей 50S.

Характер antimicrobного действия макролидов бактериостатический, но в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме того, азитромицин характеризуется наличием значимого постантибиотического и суб-МПК-эффекта в отношении *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [38].

Препарат активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей, его значимыми отличиями являются более высокая активность против *H.influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока. Азитромицин максимально накапливается в легочной ткани, в слизистых оболочках бронхов и альвеол, среднего уха, синусов, желудочно-кишечного тракта, предстательной железы, конъюнктив, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте. Антибиотик активно захватывается фибробластами, альвеолярными макрофагами и полиморфно-ядерными лейкоцитами, создавая в них концентрации, многократно превышающие таковые в сыворотке крови. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий. Под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток в пораженные ткани и создание его более высоких и длительно сохраняющихся концентраций в очаге инфекции.

У ряда молекул по мере расширения опыта их применения наряду с антибактериальной активностью были выявлены и другие положительные свойства. Помимо antimicrobного действия, азитромицин обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими эффектами. Препарат способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза [37]. Кроме того, антибиотик обладает мукорегулирующим действием, оказывая

благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов [39].

Современные макролиды являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, включившего 45 клинических исследований, общая частота нежелательных явлений при приеме азитромицина, наиболее типичными из которых являлись нарушения со стороны ЖКТ — боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея, составляет не более 9 %. В другом метаанализе показано, что частота отмены азитромицина из-за нежелательных явлений при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составляет 0,7 и 0,8 % соответственно. Азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT.

В США в 2005 г. пероральная форма азитромицина была основным рекомендуемым препаратом для стартовой терапии внебольничной пневмонии (Hospital Medicine Consensus Reports, 2005). В последних рекомендациях Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества 2007 г. азитромицин рекомендован в качестве стартового препарата при эмпирической терапии лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний и не получавших антибиотики последние три месяца [23].

Сравнение эффективности азитромицина с защищенными аминопенициллинами показало практически одинаковую клиническую эффективность в лечении внебольничных пневмоний — 92–93 %, что было подтверждено клинически и рентгенологически спустя 3–4 недели; ни в одном случае рецидива заболевания не отмечалось. Бактериологический успех был констатирован в 91,4 % случаев при лечении азитромицином и в 90,9 % — амоксициллином/клавуланатом [15, 20–22].

Накоплена большая база данных об эффективности азитромицина при респираторных бактериальных инфекциях и у детей. В частности, у детей с аллергией на β-лактамы для лечения острого бактериального тонзиллита, бактериального риносинусита применяются макролиды. По данным ряда исследований, макролиды не уступают аминопенициллинам по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию β-гемолитического стрептококка группы А из миндалин. Эффект применения препарата при остром среднем отите у детей был оценен в международном двойном слепом исследовании, в котором был сделан вывод о том, что применение азитромицина так же эффективно, как лечение высокими дозами амоксициллина, тогда как частота побочных реакций была ниже, а частота терапевтического сотрудничества — выше [24].

Известны лишь несколько групп antimicrobных препаратов, эффективных в отношении хламидий: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и рифампицин [25, 26]. Поскольку при выборе антибиотика для лечения ребенка необходимо учитывать не только эффективность, но и безопасность, спектр перечисленных лекарственных средств сужается до группы макролидов, безопасность которых для детей подтверждена рядом клинических испытаний [27]. Кроме того, препараты

данной группы способны накапливаться в очаге воспаления, в инфицированных клетках, нейтрофилах, макрофагах, имеют хорошую переносимость, низкую токсичность, оказывают иммуномодулирующее действие, а некоторые из них, в частности азитромицин, — выраженный постантибиотический эффект. В рандомизированном исследовании эффективности применения азитромицина (30 мг/кг/сут) у 190 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями в анамнезе кратковременный (1 месяц) клинический успех чаще отмечался среди детей с наличием внутриклеточной микрофлоры — хламидий и микоплазм. Длительный (6 месяцев) клинический успех отмечался чаще у больных, которые получали азитромицин вместе с симптоматической терапией, вне зависимости от наличия или отсутствия внутриклеточной микрофлоры или других патогенов, хотя при последних эффект был сильнее [28]. Макролидные антибиотики по-прежнему остаются основными препаратами для лечения респираторного микоплазмоза и хламидиоза у детей.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что неантимикробные, неантибактериальные свойства макролидов делают их ценными в лечении больных с муковисцидозом. Применение азитромицина с доказанными мукоурегулирующими свойствами [39–41] в течение нескольких месяцев при муковисцидозе у взрослых и детей улучшало показатели проходимости дыхательных путей, уменьшало количество слизи и улучшало ее качественный состав, облегчало процесс откашливания [29–31]. А. Clement и соавт. назначали азитромицин в течение 12 месяцев больным с муковисцидозом с колонизацией *P.aeruginosa* и прогрессирующим течением легочного процесса. У пациентов, получавших азитромицин, наблюдалось достоверное, на 10–20 %, улучшение функций внешнего дыхания, в то же время в группе сравнения — его ухудшение. Количество легочных обострений, потребовавших применения внутривенных антибиотиков, снизилось при применении макролида в 2 раза в сравнении с периодом до его назначения, а в контрольной группе не изменилось [30].

Т. Mungau и соавт. в 2007 г. подготовили обзор по патогенезу патологии, вызванной *P.aeruginosa* (синегнойная палочка) в составе биопленок, существующих при хроническом поражении легких. Было отмечено, что образование биопленок в легких при муковисцидозе происходит, вероятно, в анаэробных условиях под управлением чувствительного бактериального механизма, кворума бактерий, и усиливается факторами среды дыхательных путей. Азитромицин является макролидом, который проявил свой эффект при муковисцидозе посредством разрушения биопленок, образованных *P.aeruginosa*. Это открывает новый путь лечения, основанный на молекулах, прекращающих образование биопленок посредством нарушения бактериального кворума [31].

Клинические фармакологи США, проведя анализ базы Medline с 1966 г., сделали вывод, что неантибиотические эффекты макролидов — иммуномодулирующие, муколитические и противовоспалительные — имеют характер парадигмы:

- иммуномодулирующее влияние азитромицина при хронических легочных заболеваниях продемонстрировало стойкий положительный эффект; этот эффект вместе с ингибирующим влиянием на биопленки делает данную область действия азитромицина весьма полезной;

- это преимущество является постоянным, даже если макролид при внебольничной пневмонии добавлялся к другому агенту, также влияющему на атипичные патогены, что указывало на неантибактериальный эффект;

- исследования противовоспалительных свойств азитромицина указывают на то, что он может оказывать ранее неизвестное двухфазное влияние на воспаление; отмечается улучшение механизмов защиты хозяина вскоре после первого применения, приводящее к сокращению локальной инфекции/воспаления в последующем периоде [32].

Кроме того, авторами отмечены и другие неантибиотические эффекты азитромицина:

- модулирующее влияние на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов;

- подавление окислительного взрыва, в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;

- ингибирование синтеза и секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа;

- усиление секреции противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов;

- уменьшение гиперреактивности бронхов и снижение бронхоконстрикции, обусловленной угнетением выработки ацетилхолина.

Азитромицин на раннем этапе подавляет продукцию интерлейкина-8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые имеют обратимый и дозозависимый характер. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, клаудин-4, адгезивная молекула А), обеспечивающих целостность эпителиальной ткани и являющихся ключевыми компонентами структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия.

Согласно анализу многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов разных классов с

1998 по 2019 г., наблюдается неуклонный рост потребления современных макролидов: продажа азитромицина увеличилась на 25 %, а круг инфекционных заболеваний и частота его использования значительно расширяются. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата явилось осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

Использование азитромицина в качестве стартовой терапии при осложненных формах респираторных инфекционных заболеваний, в том числе пневмониях, находит сегодня все больше сторонников [33, 34]. Так, в клиническом руководстве Национального центра нормативной документации США лечение внебольничных пневмоний у детей пяти лет и старше рекомендовано проводить макролидами, а в случаях тяжелого течения заболевания — сочетать их с  $\beta$ -лактамами антибиотиками [35].

В Украине азитромицин применяется уже более четверти века, причем его популярность при использовании у детей и взрослых только растет — как среди врачей, так и среди пациентов. В связи с этим в аптечной сети появилось большое количество генерических препаратов азитромицина различных производителей и фирм. Теперь перед врачом и пациентом возникает новая проблема: какой из почти десятка препаратов азитромицина выбрать? Какой из них отвечает требованиям эффективности и безопасности?

Для ответа на эти вопросы известным специалистом по клинической фармакологии профессором И.А. Зупанцом проведены исследования биоэквивалентности генерического препарата азитромицина торговой марки Азимед® (для каждой из форм выпуска — таблетки 500 мг, пероральная суспензия 200 мг/5 мл и пероральная суспензия 100 мг/5 мл) производства АО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум», оригинальному препарату азитромицина Сумамед® (Pliva, Хорватия) в идентичных формах выпуска.

Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует, что изучаемые лекарственные средства — Азимед® (генерик) и Сумамед® (оригинальный продукт) — отвечают характеристикам биоэквивалентности, что определяет возможность их взаимозаменяемости [36].

Азимед® производства АО «Киевмедпрепарат», корпорация «Артериум», выпускается в виде капсул 250 мг, таблеток 500 мг, порошка для приготовления пероральной суспензии 200 мг/5 мл и 100 мг/5 мл.

Детям с массой тела более 5 кг препарат назначается в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, которую следует принимать 1 раз в сутки. Срок лечения и корректировка дозы зависят от диагноза, тяжести заболевания и опре-

## Список литературы

1. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Рациональность использования эфирных масел в терапии вирусных риносинуситов у детей. *Лечащий врач*. 2018. 9. 36-40.
2. Stenner M., Rudack C. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2014. 13. Doc10. Published online. 2014 Dec 1. DOI: 10.3205/cto000113.
3. Абдихаликов Ж.А., Анарбаев А.А. Синусогенные орбитальные осложнения у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. 4.
4. Jaume F., Quintó L., Alobid I., Molló J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018. 8(1). e018788. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018788.
5. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *J. Am. Family Physician*. 2004. 70(5). 899-908.
6. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008. 86(5). 408-416.
7. Горячко А.Н., Сукало А.В. Прогностическая модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. *Здоровье ребенка*. 2019. 4. 93-99.
8. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (Часть 6). *Здоровье ребенка*. 2018. 8. 87-100.
9. Леженко Г.О., Пащикова О.С., Крайня Г.В. Прогнозування розвитку гострого бактеріального бронхіту у дітей раннього віку. *Здоровье ребенка*. 2018. 4. 38-48.
10. Barnett M.L., Linder J.A. Antibiotics prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997–2010. *JAMA Intern. Med*. 2013 [Epub ahead of print].
11. Harrison L. Antibiotics still overprescribed for sore throats, bronchitis. *Medscape*. 2013. [www.medscape.com/viewarticle/812109](http://www.medscape.com/viewarticle/812109)
12. Balis E., Boufas A., Iliopoulos I. et al. Severe Community-Acquired Pneumonia with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Primary Infection with *Chlamydia pneumoniae* in a Previously Healthy Adult. *Clin. Infect. Dis*. 2003. 36. e155-7.
13. Naoyuki Miyashita, Hiroshi Fukano, Niro Okimoto et al. Clinical Presentation of Community-Acquired *Chlamydia pneumoniae* Pneumonia in Adults. *Chest*. 2002. 121. 1776-81.
14. Sopena N., Garcia-Pares D., Pedro-Botet M.L. et al. Comparative study of bacterial community-acquired pneumoniae (CAP) caused by *S. pneumoniae* (CAP-SP), *L. Pneumophilla* (CAP-LP) and *C. pneumoniae* (CAP-CP). *Abstr. P891. 12<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2002.
15. Defilippi A., Silvestri M., Tacchella A. et al. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir. Med*. 2008. 102(12). 1762-1768.
16. Marguet C. Bronchopulmonary infections in the infant and the child. *Rev. Prat*. 2005. 57(11). 1237-1244.
17. Land J.A., Van Bergen J.E.A.M., Morre S.A., Postma M.J. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Human. Reproduction Update*. 2010. 16(2). 189-204.
18. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: [http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis\\_strategy.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf)
19. Sahn D.F., Brown N.P., Draghi D.C. et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001–2005. *Postgrad. Med*. 2008. 120(3 Suppl. 1). 8-15.
20. Vardakas K.Z., Siemko I.I., Grammatikos A. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia

22. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Strachounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical *S. pneumoniae* in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proc 45<sup>th</sup> ICAAC. 2005. Washington DC.
23. Визель А.А., Визель И.Ю. Азитромицин — от реалій к перспективі применения. Болезни органов дыхания: Приложение к журналу *Consilium medicum*. 2009. 10-16.
24. Arguedas A., Emparanza P., Schwartz R.H. et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. 24(2). 153-61.
25. US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2007. 147. 128-134.
26. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stry A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int. J. STD AIDS.* 2010. 21(11). 729-737.
27. Van Bergen J.E.A.M., De Feijter E.M., Gotz H.M. CSI Netherlands 2007–2010. A Large Scale Internet Based Chlamydia Screening Implementation Programme. Seattle. USA. Abstractbook 17<sup>th</sup> ISSTD. 2007.
28. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. 24(5). 438-44.
29. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. 290(13). 1749-56.
30. Clement A., Tamalet A., Le Roux E. et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2006. 61(10). 895-902.
31. Murray T.S., Egan M., Kazmierczak B.I. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007. 19(1). 83-8.
32. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. 55(1). 10-21.
33. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. 163. 1730-1754.
34. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. 2001. 178-82.
35. Хенд В.Л., Хенд Д.Л. Механізми накоплення і виброса азитромицину в поліморфноядерних лейкоцитах человека. Антибиотики и химиотерапия. 2002. 7(47). 6-12.
36. Зупанець І.А., Безугла Н.П., Либіна В.В. та ін. Оцінка взаємозамінності Азимеду — біоеквівалентність доведена! Ліку України. 2013.
37. Лукьянов С.В. Почему азитромицин остается препаратом выбора при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей. Лечащий врач. 2009. 9.
38. Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. The 36<sup>th</sup> International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans. 1996. Abstr. A91.
39. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Неантимикробный эффект макролидов: значение в практике педиатрии. Новости медицины и фармации. Спецвыпуск «Антимикробная и противовирусная терапия». 2010. 310.
40. Синкопальников А.И., Зайцев А.А. Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя. *Consilium medicum. Пульмонология.* 2009. 54-59.
41. Saiman L., Anstead M., Mayer-Hamblett N. et al.; AZ0004 Azithromycin Study Group. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010. 303(17). 1707-15.
42. Верткин А.Л. Больше, чем антибиотик: новый подход к лечению самых частых терапевтических заболеваний. *Consilium medicum (мат-лы симпозиума в экстрывыпуске).*

Получено/Received 02.09.2019

Рецензировано/Revised 10.09.2019

Принято в печать/Accepted 18.09.2019 ■

#### Information about author

Yuriy Bolbot, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 3 and neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Большот Ю.К.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

### Можливості нових макролідів у лікуванні бактеріальних захворювань органів дихання в дітей: ефективність і безпечність азитромицину

**Резюме.** Робота присвячена питанням вибору антибактеріальних засобів у лікуванні дітей із захворюваннями органів дихання. Розглянута одна з груп препаратів вибору — макроліди й найбільш часто використовуваний представник цієї категорії антибіотиків — азитромицин. Проаналізовані дані щодо ефективності його застосування, а також рівень біоеквівалентності генеричного препарату Азимед® (виробництва

АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум») оригінальному азитромицину. Аналіз результатів проведених досліджень свідчить, що досліджувані лікарські засоби — Азимед® (генерик) та оригінальний препарат азитромицину відповідають характеристикам біоеквівалентності, що визначає можливість їх взаємозамінності.

**Ключові слова:** діти; захворювання; антибіотики; азитромицин

Yu.K. Bolbot

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### The possibilities of new macrolides in the treatment of bacterial respiratory diseases in children: the effectiveness and safety of azithromycin

**Abstract.** The work deals with the choice of antibacterial agents in the treatment of children with respiratory diseases. One of the groups of drugs of choice is considered — macrolides, and the most commonly used representative of this category of antibiotics, azithromycin. The data on the effectiveness of its use, as well as the bioequivalence of the generic drug Azimed® (manufactured by Ki-

evmedpreparat, Arterium Corporation) with the original azithromycin were analyzed. An analysis of the research results indicates that the studied preparations — Azimed® (generic drug) and the original drug azithromycin — meet the bioequivalence characteristics that determines the possibility of their interchangeability.

**Keywords:** children; diseases; antibiotics; azithromycin