Актуальна Інфектологія

УДК 616-03-08:615.33 *DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131089*

Крамарьов С.О., Євтушенко В.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Застосування азитроміцину в клінічній практиці

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2018;6(2):55-59. doi: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131089

Резюме. *Азитроміцин є антибіотиком, який зазвичай призначається для лікування інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей. Незважаючи на його високу популярність, останніми роками збільшились побоювання щодо зростаючої резистентності збудників респіраторних захворювань до цього препарату. Розглянуто фармакокінетику, спектр активності, проблему стійких бактерій і клінічні аспекти, а також рекомендації щодо застосування. Азитроміцин рекомендується як антибіотик вибору для емпіричної й селективної терапії основних бактеріальних збудників гострих кишкових інфекцій у дітей, для етіотропного лікування коклюшу, при хворобі Лайма та для тривалої імуномодулюючої терапії при муковісцидозі.*

Ключові слова: *азитроміцин; інфекції; лікування*

Макроліди є класом антибіотиків, отриманих від ґрунтової бактерії *Streptomyces erythraeus*. Механізм їх антибактеріальної дії полягає в пригніченні синтезу протеїнів шляхом зворотного блокування ділянки P 50S-субодиниці рибосом. Першим представником цієї групи був еритроміцин. Даний препарат застосовується в педіатричній практиці з 1950-х років. Біодоступність першого представника макролідів суттєво залежить від впливу кислого вмісту шлунка та прийому їжі. Новіші генерації препаратів даної групи, напівсинтетичні похідні еритроміцину — азитроміцин і кларитроміцин, мають покращені характеристики стабільності в кислому середовищі, проникнення до тканин і ширший спектр антибактеріальної активності. На даний час ВООЗ включає до переліку основних лікарських засобів для дітей два препарати з цієї групи: азитроміцин і еритроміцин. Макроліди в дітей застосовуються при широкому колі медичних проблем. Зокрема, вони використовуються при інфекції *Chlamydia trachomatis*, для лікування й профілактики коклюшу, при хворобі легіонерів, гострому середньому отиті, позагоспітальній пневмонії, тонзилофарингіті, мікобактеріозах та інших інфекціях [1].

Азитроміцин — перший представник підкласу азалідів, що відрізняється за структурою від класичних макролідів. Він отриманий шляхом включення атома азоту в 14-членне лактонне кільце між 9-м і 10-м атомами вуглецю. Кільце перетворюється на 15-атомне. При введенні препарату (як всередину, так і парентерально) максимальна концентрація в крові досягається протягом 2–3 годин. Азитроміцин швидко розподіляється в тканинах організму, при цьому концентрація препарату в тканинах майже в 50 разів перевищує таку в плазмі крові. Біодоступність при прийомі всередину — 37 %, при внутрішньовенному введенні — до 50 %. Антибіотик добре проникає в тканини дихальних шляхів, у тканини сечостатевої системи, шкіру й м'які тканини. Препарат має здатність накопичуватись у лейкоцитах (як у гранулоцитах, так і в моноцитах і макрофагах), що пояснює високу активність щодо внутрішньоклітинних збудників [2]. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що макроліди, зокрема азитроміцин, мають також протизапальну й імуномодулюючу дію [3]. Стимулюючий вплив на імунні й епітеліальні клітини включає взаємодію з фосфоліпідами і 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 [4].

Унікальною особливістю азитроміцину є те, що він, на відміну інших макролідів, здатний діяти *in vitro* на окремих представників родини *Enterobacteriaceae*, таких як кишкова паличка, шигели, кампілобактер і, меншою мірою, сальмонели.

© «Актуальна інфектологія» / «Актуальная инфектология» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ Infektologiâ»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Крамарьов Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: skramarev@ukr.net
For correspondence: Serhii Kramariov, MD, PhD, Cheif of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

Азитроміцин порівняно з еритроміцином більш активний проти *B.burgdorferi*, що викликають хворобу Лайма. За дією на *T.pallidum* обидва антибіотики практично рівноцінні. Так само, як і кларитроміцин, азитроміцин діє на внутрішньоклітинний комплекс *M.avium*, що відзначається природною стійкістю до еритроміцину [5].

Азитроміцин був розроблений у 1980 році, а вже в 2011 році він був антибіотиком, який лікарі найчастіше прописували пацієнтам.

На даний час при тонзилофарингіті, середньому отиті й бактеріальній пневмонії азитроміцин не рекомендується в числі препаратів першої лінії, але він широко застосовується як альтернативний засіб у випадках алергії або неефективності й неможливості застосування бета-лактамних антибіотиків [6].

Сьогодні препаратом вибору для лікування гострого середнього отиту є амоксицилін, який у переважній більшості випадків високоефективний проти гемофільної палички й пневмокока. У разі неефективності стартової терапії амоксициліном протягом 3 днів рекомендується його заміна на інгібіторзахищений пеніцилін або цефалоспорини 2–3-го покоління, стійкі до впливу β-лактамаз *H.influenzae*. Як альтернативна терапія при алергії на β-лактами рекомендується використовувати насамперед азитроміцин, який є єдиним макролідом із високою активністю проти гемофільної палички: мінімальна пригнічувальна концентрація азитроміцину в 4–8 разів вища, а інші макроліди не виявляють клінічно значущої активності проти *H.influenzae* [7].

До цього часу остаточно не вирішено питання про оптимальну тривалість і курсову дозу азитроміцину при стрептококовому тонзилофарингіті. Зокрема, у дослідженні швейцарської групи з вивчення фарингіту встановлено, що 3-денний курс азитроміцину забезпечує ерадикацію збудника в 2 рази рідше порівняно з 10-денним курсом феноксиметилпеніциліну (38 і 81 % відповідно) при однаково високій клінічній ефективності. Однак при застосуванні азитроміцину при стрептококовому тонзилофарингіті в дозі 20 мг/кг ерадикація збудника має місце в 94 % випадків [8].

Однією з важливих переваг макролідів, зокрема азитроміцину, є ефективний вплив на атипові мікроорганізми. Дані патогени відіграють суттєву роль в етіології інфекцій дихальних шляхів. Так, за даними багатоцентрового дослідження, серед 154 дітей, які проходили стаціонарне лікування з приводу інфекцій нижніх дихальних шляхів вірусної й бактеріальної природи, *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydophila pneumoniae* були етіологічними чинниками у 14 і 9 % пацієнтів відповідно [9]. В іншому дослідженні, яке охоплювало 279 дітей із позагоспітальною пневмонією, *M.pneumoniae* та *C.pneumoniae* виявлялись у дітей, старших від 5 років, і були збудниками у 8 % випадків. При цьому питома вага цих мікроорганізмів серед загальної кількості виділених бактеріальних збудників становила 27,6 % [10].

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

Сучасні педіатричні рекомендації, такі як IDSA (2011), зазначають, що азитроміцин є препаратом вибору при пневмоніях, що викликаються *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydophila pneumoniae*. Терапія парентеральними та/або пероральними формами азитроміцину призначається у випадках як тяжкого, так і нетяжкого перебігу. Висока частота атипових збудників врахована і в рекомендаціях з вибору емпіричної терапії. Зокрема, зазначається, що в дітей усіх вікових груп азитроміцин слід застосовувати при підозрі на атипову пневмонію як монотерапію при лікуванні в амбулаторних умовах, а у випадках стаціонарного лікування — в комбінації з бета-лактамами. Курс лікування для азитроміцину має становити 5 днів [11].

Як вже зазначалось раніше, однією з особливостей азитроміцину є його переважне накопичення у внутрішньоклітинному просторі. Даний феномен позитивно впливає на ефективність препарату при дії на бактерії, локалізовані в тканинах і внутрішньоклітинно. Проте відносно низька концентрація в плазмі створює умови для можливого уникнення мікроорганізмами дії препарату в кров'яному руслі. Це слід враховувати й обережно ставитись до використання азитроміцину в пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку бактеріємії [12].

Окрім інфекцій, що викликаються атиповими бактеріями (хламідії, мікоплазма), азитроміцин на сьогодні залишається серед препаратів вибору при інфекційних діареях, коклюші, дифтерії й бореліозі. Нижче ми обговоримо випадки застосування азитроміцину при поширених захворюваннях у дітей.

Кишкові інфекції

При лікуванні гострих інфекційних діарей визначення оптимальної антибактеріальної терапії базується на відомостях про поширеність найбільш важливих патогенів і їх чутливість до протимікробних засобів. У дитячому віці до найпоширеніших збудників бактеріальних кишкових інфекцій належать *Shigella* spp., *Campylobacter*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* [13, 14].

Дослідження останніх років свідчать про достатньо високу чутливість більшості поширених збудників кишкових інфекцій у дітей до азитроміцину. Зокрема, відносно штамів *Shigella*, що частіше є причиною гемоколіту в дитячому віці, азитроміцин демонструє високі показники ефективності порівняно з іншими лікарськими засобами, які традиційно рекомендують пацієнтам із кишковими інфекціями. Дослідження резистентності серед штамів *Shigella* в Австралії показало, що 86,9 % ізолятів були чутливі до азитроміцину, 65,0 % — до ципрофлоксацину і тільки 23,7 % — до ко-тримоксазолу [15]. В іншому регіоні, Південно-Східній Азії (В'єтнам, Лаос), серед досліджених 475 зразків *Shigella* spp. протягом 1994–2012 років частка резистентних до азитроміцину штамів *S.flexneri* становила 3,3 %, *S.sonnei* — 5,4 % [16].

Вивчення чутливості іншого частого збудника кишкових інфекцій, *Salmonella*, до азитроміцину також свідчить про його високий терапевтичний потенціал. При дослідженні 72 ізолятів *Salmonella* в дорослих в Камбоджі виявлено, що частка резистентних до азитроміцину штамів *Salmonella typhi* становила 5,0 %, інших нетифоїдних штамів *Salmonella* — 7,7 %. За даними даного дослідження, лише серед штамів *S.cholerae suis* спостерігалась висока частота резистентності до азитроміцину (70,8 %) [17]. В іншому дослідженні, яке проводилось у Нідерландах, серед 354 ізолятів *Salmonella typhi* та *paratyphi* (A, B, C) резистентність до азитроміцину була виявлена в 16,1 % штамів [18].

Схожа ситуація спостерігається і з *Campylobacter*. Так, при дослідженні 166 штамів *Campylobacter jejuni* протягом 2010–2012 років у B.C. Roy Children's Hospital, Kolkata, в Індії було виявлено, що резистентність до азитроміцину спостерігається лише в 3,6 % ізолятів [19].

Дані про ефективність азитроміцину щодо збудників поширених бактеріальних кишкових інфекцій у дітей були враховані в останніх рекомендаціях Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) і European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). У цих рекомендаціях азитроміцин рекомендується як препарат вибору для емпіричної терапії інфекційних діарей, коли збудник невідомий або невстановлений. У випадках, коли етіотропна терапія призначається при встановленому збуднику, азитроміцин як препарат першого ряду рекомендується при захворюванні, спричиненому *Campylobacter*, *Shigella*, ентеротоксигенними штамами *Escherichia coli* й *Vibrio cholerae*. Як альтернативний препарат він показаний при інфекціях нетифоїдних штамів *Salmonella enterica*. Для лікування шигельозу в дітей азитроміцин рекомендується застосовувати курсом до 5 днів у дозі 12 мг/кг у перший день і 6 мг/кг — протягом наступних 4 днів. При кампілобактеріозі — застосування протягом 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу або одноразовий прийом 30 мг/кг. При ентеротоксигенних штамах *Escherichia coli* — упродовж 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу. При холері — застосування упродовж 3 днів у дозі 10 мг/кг/добу або одноразовий прийом 20 мг/кг [13, 14].

Коклюш

При коклюші застосування антибіотиків обумовлюється завданнями терапії й постконтактної профілактики. Традиційно макроліди входили до препаратів вибору при коклюші в дітей. Незважаючи на тривалий час застосування макролідів як етіотропної терапії, на даний час немає доказів зростання резистентності *B.pertussis* до макролідів, у тому числі азитроміцину. Серед опублікованих даних зустрічаються лише поодинокі випадки виявлених стійких ізолятів бактерії. У масштабному дослідженні, яке проводилось у Великобританії, були обстежені 583 зразки *B.pertussis*. За результатами дослідження всі штами *B.pertussis* продемонстрували високу чутливість до еритроміцину, кларитроміцину й азитроміцину [20]. В іншому дослідженні в Республіці Чехія вчені проаналізували динаміку чутливості *B.pertussis* за період майже 50 років. Було досліджено 135 зразків *B.pertussis*, зібраних протягом 1967–2015 років. Автори роботи порівняли чутливість до антибактеріальних препаратів бактерій, виявлених у різні періоди: 1967–1999 роки (42 штами), 2004–2010 роки (43 штами) та 2011–2015 роки (50 штамів). Аналіз показав, що мінімальна інгібуюча концентрація препаратів (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, котримоксазол, ципрофлоксацин) в усіх групах була майже однаковою, що свідчить про відсутність у *B.pertussis* механізмів резистентності до цих препаратів [21].

Усі сучасні рекомендації щодо лікування коклюшу в дітей рекомендують застосовувати макроліди для лікування й постконтактної профілактики коклюшу в дітей. Азитроміцин рекомендується для застосування в усіх вікових групах дітей, а в групі новонароджених є безальтернативним серед макролідів, оскільки є єдиним препаратом, що не асоціюється з розвитком гіпертрофічного пілоричного стенозу. Звичайно азитроміцин рекомендується при коклюші в дозі 10 мг/кг/добу протягом 3–5 днів [22, 23].

Хвороба Лайма

Дослідження резистентності *Borrelia burgdorferi* загалом свідчать про високу чутливість до антибактеріальних препаратів, які традиційно призначаються при даному захворюванні. Зокрема, в дослідженні *in vitro* вивчення мінімальних інгібуючих концентрацій еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, ампіциліну, цефуроксиму, цефтріаксону, цефоперазону й тетрацикліну показало високу чутливість *Borrelia burgdorferi* до цих засобів [24].

Азитроміцин рекомендується як етіотропний засіб зазвичай для лікування ранньої стадії захворювання (мігруюча еритема). У більш ранніх рекомендаціях IDSA (2006) макроліди, у тому числі азитроміцин, рекомендуються як препарат резерву при непереносимості бета-лактамних антибіотиків і доксицикліну. Аргументами слугували дані про меншу ефективність макролідів порівняно з препаратами першого ряду [25]. Проте дослідження останніх років із застосуванням сучасних макролідів демонструють їх достатньо високу ефективність порівняно з іншими засобами. Зокрема, у рандомізованому багатоцентровому дослідженні 88 дорослих пацієнтів проводився порівняльний аналіз ефективності лікування мігруючої еритеми препаратами азитроміцину й доксицикліну. Клінічний ефект було досягнуто в 46 (95,8 %) пацієнтів, які отримували азитроміцин протягом 5 днів, і 33 (82,5 %) хворих, які лікувались препаратом доксицикліну протягом 14 днів [26].

Більш сучасні рекомендації щодо лікування хвороби Лайма здебільшого вже відносять азитроміцин до препаратів вибору при цьому захворюванні. Так, у рекомендаціях International Lymeand Associated Diseases Society (ILADS) азитроміцин називається серед препаратів першого ряду для лікування мігруючої еритеми [27]. В останніх рекомендаціях NICE (2018) азитроміцин разом з доксицикліном і амоксициліном належать до препаратів вибору при мігруючій еритемі [28]. А в реко-

мендаціях Німецької дерматологічної асоціації (German Dermatology Society) 2017 року окремо зазначається, що азитроміцин має достатню ефективність при лікуванні мігруючої еритеми і його тривалий період напіввиведення з тканин забезпечує переваги цьому препарату з огляду на тривалу персистенцію *B.burgdorferi* [29].

Для лікування мігруючої еритеми рекомендується дозування азитроміцину 10 мг/кг/добу. Проте щодо тривалості курсу лікування існують певні розбіжності. Зокрема, за рекомендацією IDSA (2006) прийом азитроміцину має тривати 7–10 днів, у керівництві ILADS (2014) вказано мінімум 21 день, а в настанові NICE (2018) — 17 днів [25, 27, 28].

Муковісцидоз

Останнім часом курси тривалого прийому азитроміцину є складовою комплексного лікування муковісцидозу. За результатами Кокранівського огляду, прийом азитроміцину асоціювався з покращенням респіраторної функції легень і зменшував частоту загострень муковісцидозу [30]. Крім того, на тлі прийому азитроміцину зменшується необхідність застосування внутрішньовенних антибіотиків [31]. Механізм дії препарату при муковісцидозі комплексний і досі остаточно не з'ясований. Було встановлено, зокрема, що, окрім антимікробної й протизапальної дії, азитроміцин через активацію специфічної мРНК покращує порушену провідність хлоридів у пацієнтів із муковісцидозом [32]. Важливою є також взаємодія препарату з *Pseudomonas aeruginosa*. Хоча азитроміцин не має суттєвого антибактеріального ефекту щодо цього патогену, на тлі субоптимальних концентрацій азитроміцину патогенна активність *P.aeruginosa* зменшується [33]. На даний час у пацієнтів із муковісцидозом азитроміцин рекомендується призначати тривало (понад 6 місяців) в імуномодуляторній дозі 10 мг/кг/день 3 рази на тиждень [34].

Сьогодні, згідно з даними довідника «Компендіум», на фармацевтичному ринку України знаходиться 33 комерційних препарати азитроміцину від різних виробників, серед яких є оригінальний препарат і генеричні препарати. Основна проблема генеричних препаратів — це доведення їх високої якості, що визначається відповідністю оригінальному препарату. Загальновизнаним методом підтвердження відповідності генерика оригінальному лікарському засобу є вивчення біоеквівалентності. Даний метод ґрунтується на твердженні, що величина ефекту лікарського засобу для системного застосування пропорційна його концентрації в плазмі крові. Це дозволяє замінити вивчення клінічних характеристик порівняльним дослідженням фармакокінетики. З урахуванням існуючих регуляторних вимог довести біоеквівалентність можливо тільки в тому випадку, коли фармакокінетичні параметри оригінального й відтвореного лікарського засобу відрізняються не більше ніж на 10 %, а на практиці — на 3–4 %.

Провідним виробником антибактеріальних препаратів в Україні є Корпорація «Артеріум». На фармацевтичний ринок України нею був випущений генеричний препарат, що містить азитроміцин, під торговою назвою Азимед. Дослідження біоеквівалентності препаратів Азимед, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, порошок для пероральної суспензії 200 мг/5 мл у флаконі, пероральної суспензії 100 мг/5 мл у флаконі виробництва ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна) і сумамед виробництва фірми Pliva (Хорватія) відповідних форм випуску було проведено на клінічній базі Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в клініко-діагностичному центрі НФаУ.

Результатом проведеного дослідження стало те, що біоеквівалентність досліджуваних препаратів слід вважати встановленою. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними [35].

References

1. *World Health Organization.Macrolides (Review).In: Proceeding of the Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2008 Sept 29 – Oct 3; Geneva, Switzerland.Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/macrolides/en/.*
2. *Azithromycin.Available from: https://www.drugs.com/azithromycin.html. Accessed: September 29, 2017.*
3. *McMullan BJ, Mostaghim M.Prescribing azithromycin.Aust Prescr. 2015 Jun;38(3):87-9.*
4. *Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R.Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications.Pharmacol Ther. 2014 Aug;143(2):225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.*
5. *Omura S, editor.Macrolide Antibiotics.Chemistry, Biology, and Practice. 2nd ed.San Diego:Academic Press; 2002. 635 p.*
6. *Ovetchkine P, Rieder MJ; CanadianPaediatricSociety, DrugTherapyandHazardousSubstancesCommittee.Azithromycinuseinpaediatrics: A practicaloverview.PaediatrChildHealth. 2013 Jun;18(6):311-6.*
7. *Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T,et al.The diagnosis and management of acute otitis media.Pediatrics. 2013 Mar;131(3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488.*
8. *Schaad UB, Kellerhals P, Altwegg M; Swiss Pharyngitis Study Group.Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis.Pediatr Infect Dis J. 2002 Apr;21(4):304-8.*
9. *Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al.Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children.Pediatrics. 2004 Apr;113(4):701-7.*
10. *Kurz H, Göpfrich H, Huber K, et al. Spectrum of pathogens of in-patient children and youths with community acquired pneumonia: a 3 year survey of a community hospital in Vienna, Austria. Wien Klin Wochenschr. 2013 Nov;125(21-22):674-9. doi: 10.1007/s00508-013-0426-z.*
11. *Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Oct;53(7):617-30. doi: 10.1093/cid/cir625.*
12. *Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis. 2000 Oct;31(4):1008-11. doi: 10.1086/318157.*
13. *Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jul;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.*
14. *Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):1963-1973. doi: 10.1093/cid/cix959.*

15. Brown JD, Willcox SJ, Franklin N, et al. Shigella species epidemiology and antimicrobial susceptibility: the implications of emerging azithromycin resistance for guiding treatment, guidelines and breakpoints. J Antimicrob Chemother. 2017 Nov 1;72(11):3181-3186. doi: 10.1093/jac/dkx268.

16. Darton TC, Tuyen HT, The HC, et al. Azithromycin Resistance in Shigella spp. in Southeast Asia. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018;62(4):e01748-17. doi:10.1128/AAC.01748-17.

17. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B,et al. Azithromycin and ciprofloxacin resistance in Salmonella bloodstream infections in Cambodian adults. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(12):e1933. doi: 10.1371/journal.pntd.0001933.

18. Hassing R-J, Goessens WHF, van Pelt W, et al. Salmonella-Subtypes with Increased MICs for Azithromycin in Travelers Returned to the Netherlands. Emerging Infectious Diseases. 2014;20(4):705-708. doi:10.3201/eid2004.131536.

19. Mukherjee P, Ramamurthy T, Mitra U, Mukhopadhyay AK. Emergence of High-Level Azithromycin Resistance in Campylobacter jejuni Isolates from Pediatric Diarrhea Patients in Kolkata, India. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58(7):4248. doi:10.1128/AAC.02931-14.

20. Fry NK, Duncan J, Vaghji L, George RC, Harrison TG. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of Bordetella pertussis in the United Kingdom using the Etest method. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Sep;29(9):1183-5. doi: 10.1007/s10096-010-0976-1.

21. Jakubů V, Zavadilová J, Fabiánová K, Urbášková P. Trends in the Minimum Inhibitory Concentrations of Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin, Ciprofloxacin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole for Strains of Bordetella pertussis isolated in the Czech Republic in 1967-2015. Cent Eur J Public Health. 2017 Dec;25(4):282-286. doi: 10.21101/cejph.a4948.

22. Pertussis Guideline Working Group. PHE Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. Incidents in Healthcare Settings. London; 2016. 35 p.

23. Graham L. CDC Releases Guidelines on Antimicrobial Agents for the Treatment and Postexposure Prophylaxis of Pertussis. Am Fam Physician. 2006 Jul 15;74(2):333-336.

24. Santino I, Scazzocchio F, Ciceroni L, Ciarrocchi S, Sessa R, Del Piano M. In vitro susceptibility of isolates of Borrelia burgdorferi s.l. to antimicrobial agents. Int J Immunopathol Pharmacol. 2006 Jul-Sep;19(3):545-9. doi: 10.1177/039463200601900310.

25. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43(9):1089-134. doi: 10.1086/508667.

26. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. Infection. 2000 May-Jun;28(3):153-6.

27. Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. 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. 2014;12(9):1103-1135. doi:10.1586/14787210.2014.940900.

28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease._NG95. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng95. Accessed: April 2018.

29. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger Med Sci. 2017 Sep 5;15:Doc14. doi: 10.3205/000255.

30. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD002203. doi: 10.1002/14651858.

31. Emiralioğlu N, Öztürk Z, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Kiper N. Long term azithromycin therapy in patients with cystic fibrosis. Turk J Pediatr. 2016;58(1):34-40.

32. Pradal U, Delmarco A, Morganti M, Cipolli M, Mini E, Cazzola G. Long-term azithromycin in cystic fibrosis: another possible mechanism of action? J Chemother. 2005 Aug;17(4):393-400. doi: 10.1179/joc.2005.17.4.393.

33. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jun;34(6):1071-9. doi: 10.1007/s10096-015-2347-4.

34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cystic fibrosis: diagnosis and management. NG78. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/chapter/recommendations. Accessed: October 2017.

35. Zupanec I, Bezuglaja N, Libina V, et al. Assessment of the interchangeability of Azimed - bioequivalence has been proved! Liky Ukrai'ny. 2013;(14):57-60. (in Russian).

Отримано 28.03.2018

Крамарев С.А., Евтушенко В.В.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Применение азитромицина в клинической практике

Резюме. Азитромицин является антибиотиком, который обычно назначается для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей. Несмотря на высокую популярность, в последние годы увеличились опасения относительно растущей резистентности возбудителей респираторных заболеваний к этому препарату. Рассмотрены фармакокинетика, спектр активности, проблемы устойчивых бактерий и клинические аспекты, а также рекомендации по применению. Азитромицин рекомендуется как антибиотик выбора для эмпирической и селективной терапии основных бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций у детей, для этиотропного лечения коклюша, при болезни Лайма и для длительной иммуномодулирующей терапии при муковисцидозе.

Ключевые слова: азитромицин; инфекции; лечение

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Azithromycin use in clinical practice

Abstract. Azithromycin is an antibiotic, which is usually used to treat infections of the upper and lower respiratory tract in children. Despite its high popularity, concerns have been raised regarding the increasing resistance of respiratory pathogens to this drug in recent years. The pharmacokinetics, spectrum of activity, the problem of resistant bacteria and clinical aspects, as well as recommendations on the use are considered. Azithromycin is recommended as an antibiotic of choice for empirical therapy and selective therapy of major bacterial pathogens of acute intestinal infections in children, for etiotropic treatment of whooping cough, with Lyme disease and for long-term immunomodulatory therapy of cystic fibrosis.

Keywords: azithromycin; infections; treatment