

УДК 616.211-022-053.2-08:615.281

С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко

Роль азитроміцину в антибактеріальній терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 7(119): 63-71. doi 10.15574/SP.2021.119.63

For citation: Kramarov SO, Yevtushenko VV. (2021). The role of azithromycin in the antibacterial therapy of acute respiratory infections in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(119): 63-71. doi 10.15574/SP.2021.119.63.

Гострі респіраторні інфекції являються провідною причиною захворюваності та смертності в дитячому віці. Антибактеріальна терапія при гострих респіраторних інфекціях має призначатися виважено і за суворими показаннями.

В огляді проаналізовано етіологічну структуру захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, визначено сучасні погляди на раціональне застосування антибактеріальних засобів при таких захворюваннях, як гострий тонзиллофарингіт, риносинусит, бронхіт і пневмонія. Серед розмаїття антибактеріальних засобів найчастіше в педіатричній практиці застосовуються препарати групи макролідів, зокрема азитроміцин. Розглянуто фармакологічні властивості азитроміцину, механізми його антимікробної та імунomodulatory активності, показання до призначення при гострих респіраторних інфекціях у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: антибіотики, гостра респіраторна інфекція, макроліди, азитроміцин, діти.

The role of azithromycin in the antibacterial therapy of acute respiratory infections in children

S.O. Kramarov, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Acute respiratory infections are the leading cause of morbidity and mortality in childhood. Antibacterial therapy for acute respiratory infections should be prescribed carefully and under strict indications. This review analyzes the etiological structure of diseases of the upper and lower respiratory tract, identifies modern views on the rational use of antibacterial agents in diseases such as acute tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, bronchitis and pneumonia. Among the variety of antibacterial agents, macrolide drugs, in particular azithromycin, are most often used in pediatric practice. The pharmacological properties of azithromycin, mechanisms of its antimicrobial and immunomodulatory activity, indications for use in acute respiratory infections in children are considered in the article.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: antibiotics, acute respiratory infection, macrolides, azithromycin, children.

Роль азитромицина в антибактериальной терапии острых респираторных инфекций у детей

С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Острые респираторные инфекции являются ведущей причиной заболеваемости и смертности в детском возрасте. Антибактериальная терапия при острых респираторных инфекциях должна назначаться четко по строгим показаниям.

В данном обзоре проанализирована этиологическая структура заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, определены современные взгляды на рациональное применение антибактериальных средств при таких заболеваниях, как острый тонзиллофарингит, риносинусит, бронхит и пневмония. Среди разнообразия антибактериальных средств наиболее часто в педиатрической практике применяются препараты группы макролидов, в частности азитромицин. В статье рассмотрены фармакологические свойства азитромицина, механизмы антимикробной и иммуномодулирующей активности, показания к назначению при острых респираторных инфекциях у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: антибиотики, острая респираторная инфекция, макролиды, азитромицин, дети.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є провідною причиною захворюваності та смертності в дитячому віці. За розрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щороку у 2017 р. від ГРІ гине понад 800 тис. дітей віком до 5 років [41]. У більшості випадків тяжкий і часто фатальний перебіг пов'язаний з інфекціями нижніх дихальних

шляхів. На цей час стратегія зі зменшення тягара ГРІ полягає у профілактиці їх виникнення інфекцій та в запобіганні тяжких наслідків у пацієнтів, які вже захворіли [34]. Профілактичний напрям передбачає широке охоплення населення профілактичними щепленнями проти найпоширеніших і найактуальніших збудників респіраторних захворювань, таких

як віруси грипу та SARS-CoV-2, пневмокок, коклюш, дифтерія та гемофільна паличка. У разі, коли хвороба вже розпочалася, на перший план виходить оптимальна тактика ведення пацієнта, в якій чільне місце належить раціональному застосуванню антибактеріальної терапії.

У цьому огляді розглянуто показання до призначення антибактеріальної терапії при ГРІ в дітей.

Гострі респіраторні захворювання традиційно поділяються на інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. До інфекцій верхніх дихальних шляхів, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), належить риніт, фарингіт, тонзиліт, ларингіт і трахеїт; до інфекцій нижніх дихальних шляхів — бронхіт, бронхіоліт і пневмонія. У переважній більшості випадків ГРІ в дітей мають нетяжкий перебіг, проходять самостійно і не загрожують життю пацієнта. За таких обставин тактика ведення полягає в призначенні підтримувальної (достатня аерація, профілактика дегідратації) та симптоматичної терапії. Призначення антибактеріальної терапії в кожному випадку має бути виваженим та обґрунтованим. Нижче наведено ситуації, при яких антибактеріальну терапію можна розглядати для лікування ГРІ.

Гострий риносинусит

Риносинусит — це запалення носа і принососних пазух, для нього характерна наявність не менше 2 симптомів, одним з яких мають бути виділення з носа або закладеність носа [44]. Так само у хворих можуть бути болі або відчуття розпирання в ділянці обличчя. У дітей риносинусит часто супроводжується кашлем, а в дорослих — зниженням нюху. Гострий синусит у 78% випадків у дітей має бактеріальну природу [23]. Приблизно від 5% до 10% вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів ускладнюються гострим бактеріальним синуситом. Вірусне захворювання верхніх дихальних шляхів є найпоширенішим фактором для розвитку бактеріального синуситу в дитячому віці і реєструється у 80% випадків бактеріальних синуситів. Алергічна природа запалення є основою інших 20% випадків гострого бактеріального синуситу в дітей. Найчастіше синусити викликаються *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. При цьому *Streptococcus pneumoniae* виділяється в 40% випадків, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* — приблизно у 20% випадків кожний. Рідше виді-

ляються стрептококи групи А, стафілококи, *Peptostreptococcus spp.*, *Eikenella corrodens*. Анаеробні бактерії зазвичай не виділяються в пацієнтів із гострим синуситом [44].

Імовірність гострого бактеріального риносинуситу є досить високою за наявності одного з таких клінічних проявів: тривалість симптомів протягом понад 10 днів, гнійний характер виділень із носа, сильний локалізований однобічний біль (особливо біль над зубами та щелепою), лихоманка, помітне погіршення стану після початкового періоду з легшими проявами [30].

Антибіотики слід призначати дітям із гострим бактеріальним синуситом при тяжкому перебігу хвороби, погіршенні захворювання або стійкому збереженні симптоматики понад 10 днів [45]. Негайно потрібно почати антибактеріальну терапію в разі наявності (чи підозри) тяжкої системної інфекції (сепсис), при симптомах внутрішньоорбітальних або періорбітальних ускладнень, у тому числі періорбітальному набряку або целюліті, зміщенні очного яблука, диплопії, офтальмоплегії або швидкому зниженні гостроти зору, при внутрішньочерепних ускладненнях, у тому числі набряку над лобовою кісткою або ознаках менінгіту, сильному лобному головному болю або фокальних неврологічних ознаках [30].

Гострий тонзиліт

Терміни «тонзиліт» і «фарингіт» вживаються для визначення гострого запалення піднебінних мигдаликів або слизової оболонки глотки відповідно. Враховуючи близьке анатомічне розташування і часто одночасне залучення до запального процесу обох структур, у літературі та практичній діяльності також вживається термін «тонзилофарингіт». Донедавна у вітчизняній літературі для визначення гострого запалення структур лімфоїдного кільця часто вживався термін «ангіна». Гострий тонзилофарингіт (ГТФ) належить до поширених інфекційних захворювань у педіатричній практиці і становить у структурі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) не менше 15% [38].

У переважній більшості випадків причиною ГТФ є інфекційне ураження. Збудниками захворювання можуть бути віруси, бактеріальні патогени та гриби. Вважається, що 50–80% усіх випадків ГТФ обумовлені вірусною етіологією [48]. Широке коло вірусів може асоціюватися з ГТФ, зокрема, це вірус Ебштейна—Барра, риновірус, аденовірус, віруси грипу та парагри-

пу, віруси Коксаки, коронавірус, еховірус, цитомегаловірус тощо [36]. Здебільшого клінічні симптоми ГТФ є частиною ширшого симптомокомплексу ГРІ. Клінічна картина цих захворювань зазвичай неспецифічна, хоча при деяких інфекціях характерна наявність специфічних симптомів.

Приблизно 30% ГТФ у дітей виникають унаслідок бактеріальної інфекції [38]. Серед бактеріальних збудників у багатьох випадках етіологічна роль належить бета-гемолітичному стрептококу групи А (БГСА). Рідше захворювання викликаються *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Streptococcus* (групи В, С, G), *Chlamydia pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, гриби (*Candida albicans*, *Rhinosporidium*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*) [23]. Антибактеріальна терапія призначається при бактеріальному тонзилофарингіті, обумовленому бета-гемолітичним стрептококом групи А, коринібактерією дифтерії та некробацильозом.

Бета-гемолітичний стрептокок (*Streptococcus pyogenes*) належать до патогенних мікроорганізмів. Важливість цього збудника з медичної точки зору полягає не лише в частоті випадків гострої інфекції, але й у тому, що він може провокувати тяжкі імунопатологічні захворювання, такі як гостра ревматична лихоманка та постстрептококовий гломерулонефрит. Максимальна захворюваність на стрептококовий фарингіт спостерігається в дітей віком від 5 до 15 років, де на цей збудник припадає понад 20% випадків гострого фарингіту. Стрептококовий фарингіт значно рідше зустрічається серед дітей перших 3 років життя і в дорослих. Інфекція може зустрічатись у вигляді спорадичних випадків, а може бути причиною спалахів у дитячих колективах. Клінічна картина гострого БГСА тонзилофарингіту звичайно характеризується болем у горлі, високою лихоманкою, головним болем, нудотою, блюванням, болем у животі, яскравою гіперемією мигдаликів і піднебінних дужок, а також задньої стінки глотки, гнійними нашаруваннями на мигдаликах, петехіальними висипами на твердому піднебінні (енантема), збільшенням підщелепних лімфатичних вузлів, появою scarlatinoподібного висипу на шкірі, сезонністю захворювання в холодну пору року [4]. За результатами дослідження Nishiyama [31], найсильнішу кореляцію з БГСА-етіологією в дітей мають такі симптоми, як висип, набряк регіонарних лімфа-

тичних вузлів, набряк мигдаликів і/або з наявністю нашарувань, холодна пора року та відсутність кашлю.

Іншою важливою бактеріальною інфекцією глотки є *Fusobacterium necrophorum* (некробацильоз). Є повідомлення, що його етіологічна роль у структурі ГТФ не поступається навіть стрептококу [43]. Цей мікроб асоціюється з тяжкими паратонзиллярними абсцесами та синдромом Лам'єра. Останній являє собою тяжке, часто смертельне захворювання, що характеризується розвитком тромбофлебіту внутрішньої яремної вени внаслідок прогресування бактеріального фарингіту [1]. Захворювання зазвичай починається з лихоманки, що досягає 39–41°C, та може супроводжуватись ознобом. Раннім симптомом є біль у горлі, який частіше з'являється за 4–5 діб до появи інших симптомів. Клінічна картина в глотці неспецифічна і може варіювати від незначних катаральних змін до тяжкого ексудативного тонзиліту з порушенням ковтання. Зазвичай має місце реакція лімфовузлів. Розвиток регіонарної лімфаденопатії може бути одно- або двобічним і супроводжуватись больовими відчуттями в шії. Хворі також інколи скаржаться на відчуття ущільнення в ділянці яремної вени. Розвиток тромбофлебіту супроводжується дисемінацією септичних тромбів до різних органів, зокрема в легені, дещо рідше — в суглоби, мозкові оболонки, кістки, печінку, із розвитком вогнищевих уражень [11].

Антибактеріальна терапія також показана в лікуванні ГТФ, який викликається грам-позитивною бактерією *Corynebacterium diphtheriae*. Захворювання зазвичай починається після інкубаційного періоду, який триває 2–5 діб. Перші симптоми захворювання неспецифічні і нагадують звичайну ГРІ. При фарингоскопії в цей період можна виявити катаральні явища та збільшення мигдаликів. Згодом дифузія токсинів дифтерійної палички призводить до фібринозного запалення з формуванням на поверхні мигдаликів характерних щільних нашарувань, які тяжко відділяються від підлеглих тканин епітелію. Ці нашарування можуть розташовуватись на мигдаликах, а можуть розповсюджуватись також на оточуючі тканини. Характерним для дифтерії є розвиток набряку, який з мигдаликів поширюється на паратонзиллярну клітковину, м'яке піднебіння та згодом сходиться на шию і верхню частину грудної клітки. Без лікування у хворих прогресують токсичні ураження, зокрема

міокардит, нейропатія, ураження нирок, коагуляційні розлади, порушення гемодинаміки [6]. Захворювання характеризується високим рівнем летальності, що коливається в межах 5–10% [10].

Гострий бронхіт

Гострий бронхіт належить до найпоширеніших захворювань дитячого віку. Він являє собою захворювання нижніх дихальних шляхів, яке розвивається внаслідок запалення трахеї, бронхів або бронхіол. У країнах Європи частота гострого бронхіту становить 20–28% [9]. На цей час немає загальноприйнятого визначення гострого бронхіту. Здебільшого під цим терміном розуміють клінічний синдром, який характеризується наявністю кашлю (сухого або продуктивного), ознак ураження нижніх дихальних шляхів за відсутності хронічної патології дихальних шляхів або іншої встановленої причини кашлю [21].

За сучасними поглядами, бронхіти здебільшого викликаються вірусними агентами. До найпоширеніших вірусів належать віруси грипу А та В, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновірус, коронавірус, аденовірус, людський метаневмовірус [46]. Так, за даними ретроспективних досліджень у Словенії та Англії, провідною причиною гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей віком до 5 років є респіраторно-синцитіальний вірус [35,42]. В іншому дослідженні серед немовлят частіше виявлявся риновірус (42%), рідше — респіраторно-синцитіальний вірус (20%), вірус парагрипу (16,8%) і коронавірус (17,6%) [24]. Дослідження в дорослих пацієнтів із гострим бронхітом свідчать про переважання в етіологічній структурі риновірусу (25,8%) і коронавірусу (3,8%) [23].

Окрім вірусів, в етіології гострого бронхіту відіграє роль також бактеріальна флора. Вона може бути первинною інфекцією або виступати як вторинний агент на тлі первинної вірусної інфекції. Питома вага бактеріальної флори в структурі гострих бронхітів варіює в різних дослідженнях. Зокрема, це пов'язано з технікою лабораторного підтвердження патогенів. Дослідження гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів, де методом верифікації етіології обрано бактеріологічне дослідження, зазвичай супроводжується низькою частотою виявлення бактеріальних агентів. Так, у дослідженні серед 116 дітей з ГРІ, в якому проведено бактеріологічне дослідження крові, частота виявлення

Streptococcus pneumoniae становило лише 1% [14]. Застосування останніми роками в дослідженнях більш чутливих методів діагностики (полімеразна ланцюгова реакція — ПЛР, серологічні тести) збільшило кількість розшифрованих випадків і розширило спектр виявлених збудників. У нещодавньому дослідженні серед дорослих пацієнтів із гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів вірусна етіологія захворювання визначалася в 17,2% хворих, бактеріальна — у 36,7% і змішана — у 18,9% (вірус плюс бактерія). Спектр бактеріальних збудників представлений *Haemophilus influenzae* — у 13,4%, *Streptococcus pneumoniae* — у 10,3%, *Klebsiella pneumoniae* — 6,9%, атипіві бактерії (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*) — у 15,1% [23]. В одному з досліджень серед немовлят із ГРІ нижніх дихальних шляхів у 94,4% виявлялися бактеріальні патогени, такі як *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Streptococcus pneumoniae* [24]. Існує обґрунтована гіпотеза, що на превалювання бактеріальної етіології ГРІ в дітей впливає, між іншим, наявність супутньої патології. Преморбідна патологія може спричиняти колонізацію патогенною флорою та підвищувати ризик бактеріальної інфекції. Так, у дослідженні Т. Hoshina (2010) серед 106 випадків підтвердженої бактеріальної етіології гострих інфекцій нижніх дихальних шляхів у переважної більшості (73,6%) дітей була ідентифікована супутня патологія (хронічні захворювання дихальних шляхів, імунологічна недостатність, генетичні дефекти тощо) [19].

Гострий бронхіт у дітей зазвичай починається із симптомів ураження верхніх дихальних шляхів у вигляді гострого риніту. За 3–4 дні від початку захворювання поступово починає наростати непродуктивний кашель, який часто супроводжується больовими відчуттями за грудиною, що посилюються під час кашлю. Інколи в'язке мокротиння та сильні напади кашлю можуть провокувати блювання. Упродовж декількох днів кашель зазвичай набуває продуктивного характеру та супроводжується виділенням мокротиння. Мокротиння має слизовий характер і може бути забарвлене, маючи зовні характер гнійного ексудату. Забарвлення спричиняється пероксидазою лейкоцитів, яка і викликає зміни кольору, тому сам по собі колір не завжди свідчить про бактеріальну природу захворювання і може спостерігатися при вірусних інфекціях. Упродовж наступних

5–10 днів виділення стають менш в'язкими і кашель поступово зменшується [22]. Кашель може зберігатися від 10 до 20 днів при гострому бронхіті, а іноді може тривати до 4 тижнів і більше [25,40]. Загальні симптоми у вигляді нездужання можуть тривати ще декілька днів після нормалізації респіраторної симптоматики [22].

На цей час вважається, що переважна більшість випадків інфекцій нижніх дихальних шляхів не потребує специфічної терапії. Це пов'язано з тим, що здебільшого вони мають вірусну природу і проходять самостійно. Антибактеріальну терапію при гострому бронхіті за рекомендаціями провідних настанов слід призначати в пацієнтів із тяжким загальним станом, при виявленні симптомів, які свідчать про наявність тяжких захворювань або ускладнень, таких як пневмонія, мастоїдит, перитонзиллярний абсцес, інтраорбітальні або інтракраніальні ускладнення. Крім того, антибіотики показані пацієнтам із супутньою патологією, яка збільшує ризик ускладнень. До таких належать недоношені діти, особи з патологією серця, бронхолегеневої системи, нирок, гепатобіліарної системи, муковісцидозом, імуносупресією тощо. Широко застосовується підхід, за яким антибіотики можуть бути рекомендовані дітям із гострим бронхітом, якщо лихоманка персистує понад 24–48 годин та асоціюється з тахіпноєм та втягінням піддатливих місць грудної клітки [8,29]. Серед окремих етіологічних факторів гострих захворювань нижніх дихальних шляхів етіотропна терапія зазвичай рекомендується при коклюші [2,39].

Позалікарняна пневмонія є найпоширенішою причиною смерті дітей у світі, на неї припадає 15% смертей у дітей віком до 5 років. В етіології такої пневмонії можуть відігравати роль як вірусні, так і бактеріальні збудники. За даними літератури, 30–73% випадків вірусної пневмонії в дітей обумовлені вірусами, які особливо переважають у дітей віком до 5 років. Близько 25% дітей мають вірусно-бактеріальну природу вірусної пневмонії. Найчастіше патогенами при пневмонії в дітей є респіраторно-синцитіальний вірус (28%), риновірус (27%), метapневмовірус (13%), *Streptococcus pneumoniae* (4–73%), аденовірус (11%), *Mycoplasma pneumoniae* (8–14%), вірус парагрипу (7%), грипу (7%), коронавірус (5%), *Chlamidia pneumoniae* (9%), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (1%) та *Streptococcus pyogenes* (<1%) [23]. Останніми роками спостерігається

тенденція до зниження частоти виділення *Streptococcus pneumoniae* при вірусній пневмонії в дітей зі збільшенням частки *Mycoplasma pneumoniae*. Наприклад, у США та Китаї в дітей з вірусною пневмонією частота виділення *Streptococcus pneumoniae* становить 3–4%, а *Mycoplasma pneumoniae* — 23–32,4% [23,45]. При цьому частота виділення *Mycoplasma pneumoniae* зростає з віком: від 2% у дітей віком до 2 років до 23% у дітей віком 10–17 років [20,28,32].

Хоча пневмонія в дітей зазвичай викликається вірусними організмами, у переважній більшості випадків емпіричне лікування передбачає антибіотики. Це відбувається тому, що клінічно складно відрізнити пацієнтів із бактеріальною пневмонією від хворих на вірусні захворювання [17].

Вибір антибактеріального засобу для лікування респіраторних захворювань у дітей ґрунтується на основі ймовірної етіології інфекційного організму, віку та клінічного стану хворого. На цей час до антибактеріальних засобів, які найчастіше призначаються у світі, належать макроліди, зокрема азитроміцин [26]. Азитроміцин — це антибіотик із групи макролідів, класу азалідів. З моменту створення на початку 80-х років XX століття і дотепер він залишається одним із тих антибактеріальних препаратів, які найчастіше призначаються лікарями та внесені ВООЗ до переліку основних лікарських засобів для дітей [47,49].

Висока частота призначення азитроміцину зумовлена клінічною ефективністю, високим профілем безпеки, багатогранністю механізмів дії та особливостями фармакокінетики. Зв'язуючись з 50S-субодиницею бактеріальної рибосоми, азитроміцин блокує процеси транспептидації та/або транслокації, пригнічує синтез білка, уповільнюючи ріст і розмноження бактерій. Азитроміцин має переважно бактеріостатичний механізм дії, але за певних умов (залежить від мікроорганізму, концентрації антибіотика та рН середовища) може проявляти бактерицидну дію. Азитроміцин активний проти грампозитивних аеробів (*Streptococcus pyogenes*, метицилінчутливий *Staphylococcus aureus*, пеніцилінчутливий *Streptococcus pneumoniae*), грамнегативних аеробів (*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*), анаеробів (*Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyriomonas spp.*), внутрішньоклітинних та інших мікроорганізмів (*Chlamidia*

trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi).

Ефективно накопичуючись у клітинах, особливо у фагоцитах, він доставляється у високих концентраціях до місць інфекції. Азитроміцин має тривалий період напіврозпаду та великий обсяг розподілу, хоча концентрації в сироватці залишаються низькими. У дослідженнях *in vivo* показано, що концентрації азитроміцину в альвеолярних макрофагах і тканинах легень до 100% вищі, ніж у плазмі [16]. Уже до кінця 1-ї доби після застосування азитроміцину в місці запалення накопичується концентрація, що перевищує мінімальну переважну концентрацію для більшості патогенів. Азитроміцин досягає високих концентрацій у місцях зараження внаслідок постійної доставки лікарського засобу лізосомами в циркулюючих фагоцитуючих клітинах, які є джерелом ефективних концентрацій лікарського засобу в тканинах за багато діб після того, як лікарський засіб очищений від сироватки. Існують припущення, що високі концентрації лікарського засобу у вогнищі запалення після фагоцитозу дають змогу подолати низький рівень стійкості збудників до антибіотика, за рахунок чого препарат має високу клінічну ефективність [3].

Крім антибактеріального ефекту, макроліди мають також протизапальний, імуномодуючий і мукорегулюючий ефекти [50], що вигідно відрізняє їх від інших груп антибіотиків і підвищує їх клінічну ефективність.

Макроліди, зокрема азитроміцин, відновлюють баланс різних субпопуляцій Т-хелперів, регулюють синтез прозапальних цитокінів (пригнічують синтез і секрецію прозапальних інтерлейкінів — ІЛ (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α) і підсилюють ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10). Азитроміцин значно знижує експресію прозапального інтерлейкіну-1 β , хемокінового ліганду СС (СCL)-2 і TNF- α в альвеолярних макрофагах не тільки при гострому запаленні, але й у пацієнтів із хронічними захворюваннями органів дихання (наприклад, при муковісцидозі) [27]. Також азитроміцин зменшує гостре й хронічне запалення дихальних шляхів при бронхіолітах вірусної етіології (наприклад параміксовірусної) [7].

Азитроміцин здатний знижувати в'язкість та еластичність бронхіального й назального секрету, зменшувати продукцію мокротиння келихоподібними клітинами при її надлишковій секреції, посилює мукоциліарний кліренс [36]. В експериментальних умовах на щурах

і на моделі епітеліальних клітин носа людини виявлено, що пероральне введення азитроміцину в дозі 5–10 мг/кг має пряму інгібіторну дію на гіперсекрецію слизу, спричинену алергічним запаленням, стимуляцією ліпополісахаридами, *Pseudomonas aeruginosa, Chlamydophila pneumoniae* [51]. Азитроміцин значно інгібує секрецію MUC5AC, індуковану фактором некрозу пухлин α (TNF- α), та експресію мРНК MUC5AC. При цьому джозаміцин та ампіцилін не виявляє подібного ефекту [37]. Таким чином, азитроміцин має перевагу перед іншими антибактеріальними препаратами в лікуванні пацієнтів із наявністю густого в'язкого мокротиння та при утрудненій евакуації мокротиння з бронхолегеневої системи.

Виявлено, що азитроміцин посилює епітеліальні бар'єри дихальних шляхів за допомогою активації метаболізму ліпідів та індукції експресії різних підкласів у межах епідермального диференціювання, що посилює щільні контакти в епітеліальних клітинах бронхів [5]. Можливо, саме з цим пов'язане зменшення загострень у пацієнтів з астмою при тривалому застосуванні азитроміцину (протягом 48 тижнів) [15].

У складі біоплівки бактерії набувають підвищеної здатності до виживання, розвитку полірезистентності до антибіотиків, стійкості до гуморальних і клітинних факторів захисту макроорганізму. У численних дослідженнях азитроміцин виявляє здатність зменшувати утворення повністю полімеризованих альгінатних біоплівок (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*) та підвищувати чутливість патогенів до комплементу. При цьому у стаціонарній фазі азитроміцин виявляє бактерицидну дію [18].

Завдяки широкому антибактеріальному спектру проти *Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis* та атипових збудників азитроміцин широко використовується в лікуванні дитячих інфекційних захворювань і став одним з антибіотиків, які найчастіше призначаються дітям [52]. Азитроміцин показаний для лікування пацієнтів з інфекціями легкого й середнього ступеня тяжкості, спричиненими чутливими штамми мікроорганізмів. Зокрема, азитроміцин рекомендується при гострому середньому отиті, спричиненому *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* або *Streptococcus pneumoniae*; при негоспітальній пневмонії, викликаній *Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae* або *Streptococcus pneumoniae*. Азитроміцин застосовується як перша лінія лікування та

профілактики коклюшу, а також у лікуванні дифтерії. При фарингіті та тонзиліті стрептокової етіології (*Streptococcus pyogenes*), при синуситі цей препарат як альтернатива рекомендується особам, які не можуть отримувати терапію першої лінії [13].

На фармацевтичному ринку України препарат азитроміцину представлений під торговою назвою Азимед® (провідний виробник антибактеріальних препаратів АТ «Київмедпрепарат», що входить до складу корпорації «Артеріум»). Дослідження біоеквівалентності препаратів лінійки Азимед® (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, порошок для оральної суспензії 200 мг / 5 мл у флаконі, порошок для оральної суспензії 100 мг / 5 мл у флаконі,

виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) і Сумамед® (виробництва «Pliva», Хорватія) відповідних форм випуску проведено в клініко-діагностичному центрі на базі Національного фармацевтичного університету. Результатом проведених досліджень є висновок про встановлену біоеквівалентність досліджуваних препаратів. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними [53].

Отже, завдяки унікальним фармакокінетичним і фармакодинамічним характеристикам, імуномодуючій, протизапальній та секретолітичній дії азитроміцин є ефективним препаратом для антибактеріальної терапії ГРІ в дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Al Duwaiki SM, Al Barwani AS, Taif S. (2018). Lemierre's syndrome. Oman Med J. Oman Medical Specialty Board. 33: 523–526.
2. Amirthalingam G, PGG. (2016). Guidelines for the Public Health Management of Pertussis. Heal Prot Agency. Public Health England: 13–16.
3. Amsden GW. (1999). Pneumococcal macrolide resistance – myth or reality? J Antimicrob Chemother. Oxford Academic. 44: 1–6. URL: <https://academic.oup.com/jac/article/44/1/1/750516>.
4. Anjos LMM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. (2014). Streptococcal acute pharyngitis. Rev Soc Bras Med Trop. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 47: 409–413.
5. Arason AJ, Joelsson JP, Valdimarsdottir B, Sigurdsson S, Gudjonsson A, Halldorsson S et al. (2019). Azithromycin induces epidermal differentiation and multivesicular bodies in airway epithelia. Respir Res. NLM (Medline). 20: 129. URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1101-3>.
6. Barroso L, Pegram P. (2021). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diphtheria – UpToDate. UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria>.
7. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. (2010). Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. Respir Res. BioMed Central. 11: 1–11. URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-90>.
8. Brember J, Chapman M CH et al. (2018). South Central Antimicrobial Network Guidelines for Antibiotic Prescribing in the Community. URL: http://www.nhs.uk/antibioticguidelines.org.uk/downloads/Antibiotic_Guidelines_Final_v6b.pdf.
9. Carloan P. (2019, Feb 25). Pediatric Bronchitis: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1001332-overview>.
10. CDC. (2021). Diphtheria. Clinical Features. CDC. URL: <https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>.
11. Coultas JA, Bodasing N, Horrocks P, Cadwgan A. (2015). Lemierre's Syndrome: Recognising a Typical Presentation of a Rare Condition. Case Rep Infect Dis. Hindawi Limited. 2015: 1–5.
12. Echeverria-Esnal D, Martin-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cusco M, Ferrandez O, Horcajada JP et al. (2020). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. Expert Rev Anti Infect Ther. Informa UK Limited: 1–17. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1813024>.
13. Elsevier. (2020). Azithromycin. Indications / Dosage.
14. Foong Ng K, Kee Tan K, Hong Ng B, Nair P, Ying Gan W. (2015). Epidemiology of adenovirus respiratory infections among hospitalized children in Seremban, Malaysia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 109: 433–439. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038572>.
15. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL et al. (2017). Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. Elsevier. 390: 659–668. URL: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617312813/fulltext>.
16. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, Hernandez J, Long MT, Ellis C. (2004). Retrospective Comparison of Azithromycin, Clarithromycin, and Erythromycin for the Treatment of Foals with Rhodococcus equi Pneumonia. J Vet Intern Med. John Wiley & Sons. 18: 568–573. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02587.x>.
17. Handy LK, Bryan M, Gerber JS, Zaoutis T, Feemster KA. (2017). Variability in Antibiotic Prescribing for Community-Acquired Pneumonia. Pediatrics. 139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270546/>.
18. Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, Rasmussen TB, Song Z, Johansen HK et al. (2007). Azithromycin Blocks Quorum Sensing and Alginate Polymer Formation and Increases the Sensitivity to Serum and Stationary-Phase Killing of Pseudomonas aeruginosa and Attenuates Chronic P. aeruginosa Lung Infection in Cfr-/- Mice. Antimicrob Agents Chemother. American Society for Microbiology (ASM). 51: 3677. URL: <https://pmc/articles/PMC2043275/>.
19. Hoshina T, Kusuhara K, Takimoto T, Saito M, Hara T. (2010). Identification of bacterial pathogens in pediatric community-acquired lower respiratory tract infection using a simplified procedure of sputum sampling and examination: comparison between hospitalized children with and without underlying diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 29: 519–525. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179982>.

20. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C et al. (2015). Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society. 372: 835–845. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1405870>.
21. Kinkade S, Long NA. (2016). Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 94: 560–565. URL: <https://www.aafp.org/afp/2016/1001/p560.html>.
22. Kliegman R, Nelson WE, Waldo E. (2011). *Nelson textbook of pediatrics*. Elsevier/Saunders.
23. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. (2014). Bacterial Prevalence and Antimicrobial Prescribing Trends for Acute Respiratory Tract Infections. *Pediatrics*. 134: e956–965. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225144>.
24. Kumar P, Medigeshi GR, Mishra VS, Islam M, Randev S, Mukherjee A et al. (2017). Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 36: 25–30. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753796>.
25. Llor C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Cots JM et al. (2011). Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med*. BioMed Central. 11: 38. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693045>.
26. McMullan BJ, Mostaghim M. (2015). Prescribing azithromycin. *Aust Prescr*. Australian Government Publishing Service. 38: 87–90. URL: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/prescribing-azithromycin>.
27. Meyer M, Huaux F, Gavilanes X, Van Den Brule S, Lebecque P, Lo Re S et al. (2012). Azithromycin Reduces Exaggerated Cytokine Production by M1 Alveolar Macrophages in Cystic Fibrosis. *American Thoracic Society*. 41: 590–602. URL: www.atsjournals.org. URL: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0155OC>.
28. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T et al. (2004). Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 113: 701–707. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060215>.
29. NICE. (2008). National Institute for Health and Clinical Excellence. Respiratory tract infection (self-limiting): prescribing antibiotics. NICE Guidel: 1–20. URL: www.nice.org.uk/CG69.
30. NICE. (2021). Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG79>.
31. Nishiyama M, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Mori T, Tomioka K, Nakamishi K et al. (2018). Clinical features predicting group A streptococcal pharyngitis in a Japanese paediatric primary emergency medical centre. *J Int Med Res*. SAGE Publications Ltd. 46: 1791–1800.
32. Oumei H, Xuefeng W, Jianping L, kunling S, Rong M, Zhenze C et al. (2018). Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *J Med Virol*. J Med Virol. 90: 421–428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975629/>.
33. Park JY, Park S, Lee SH, Lee MG, Park YB, Oh KC et al. (2016). Microorganisms Causing Community-Acquired Acute Bronchitis: The Role of Bacterial Infection. Larcombe A, editor. *PLoS One*. Public Library of Science. 11: e0165553. URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0165553>.
34. Qazi S, Aboubaker S, MacLean R, Fontaine O, Mantel C, Goodman T et al. (2015). Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Development of the integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. *Arch Dis Child*. 100: S23–28.
35. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. (2017). Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007–2012. *Influenza Other Respi Viruses*. Wiley-Blackwell. 11: 122–129. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058797>.
36. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, De Martino M. (2011). Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*.
37. Shimizu T, Shimizu S. (2012). Azithromycin Inhibits Mucus Hypersecretion from Airway Epithelial Cells. *Mediators Inflamm*. Hindawi Limited. URL: <https://pmc/articles/PMC3347724/>.
38. Simon HK. (2018). Pediatric Pharyngitis: Background, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology. *Medscape*. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/967384-overview#a4>.
39. Skoff TH, Liang JL. (2018). Pertussis – Chapter 3 – Yellow Book. *Travelers' Health*. CDC. URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/pertussis>.
40. Suttithawil W, Ploysongsang Y, Nunthapisud P, Fuangtong R. (2007). Acute primary Chlamydia pneumoniae bronchitis and bronchial hyperresponsiveness in young nonasthmatic Thai military recruits. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 99: 413–418. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18051210>.
41. Troeger CE, Khalil IA, Blacker BF, Biehl MH, Albertson SB, Zimsen SRM et al. (2017). Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Infect Dis*. 20: 60–79. URL: <http://www.thelancet.com/article/S1473309919304104/fulltext>.
42. Ucakar V, Socan M, Trilar KP. (2013). The impact of influenza and respiratory syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006–2011. *Influenza Other Respi Viruses*. Wiley-Blackwell. 7: 1093–1102. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782430>.
43. Van TT, Cox LM, Cox ME, Bard JD. (2017). Prevalence of fusobacterium necrophorum in children presenting with pharyngitis. *J Clin Microbiol*. American Society for Microbiology. 55: 1147–1153.
44. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM et al. (2013). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 132: e262–280. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/1/e262.abstract>.
45. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM et al. (2013). Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 132.
46. Wenzel RP, Fowler AA. (2006). Acute Bronchitis. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society. 355: 2125–2130. URL: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp061493>.
47. WHO. (2010). Macrolides (Review). World Health Organization. URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/macrolides/en/.
48. Wolford R, Schaefer T. (2019, Oct 22). Pharyngitis – StatPearls – NCBI Bookshelf. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/>.

49. Xu P, Zeng L, Xiong T, Choonara I, Qazi S, Zhang L. (2019). Safety of azithromycin in paediatrics: A systematic review protocol. *BMJ Paediatr. Open*. BMJ Publishing Group: e000469. URL: <http://bmjpaedsopen.bmj.com/>.
50. Yamasawa H, Oshikawa K, Ohno S, Sugiyama Y. (2012). Macrolides Inhibit Epithelial Cell-Mediated Neutrophil Survival by Modulating Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Release. *American Thoracic Society*. 30: 569–575. URL: www.atsjournals.org. URL: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2003-0105OC>.
51. Yang J. (2020). Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res*. SAGE Publications Ltd: 48. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520932104>.
52. Zeng L, Xu P, Choonara I, Bo Z, Pan X, Li W et al. (2020). Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 76: 1709–1721. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02956-3>.
53. Zupanets I, Bezuglaya N, Libina V, Orlova I, Kudris I, Kuvaykov Yu. (2013). Otsenka vzaimozamenyaemosti Azimeda – bioekvivalentnost dokazana! *Liki Ukraini*. 1: 80–83. [Зупанец І, Безуглая Н, Либина В, Орлова І, Кудрис І, Кувайсков Ю. (2013). Оценка взаимозаменяемости Азимеда – биоэквивалентность доказана! *Ліки України*. 1: 80–83].

Відомості про авторів:

Крамарьов Сергій Олександрович — Засл. лікар України, д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел.: (044) 483-74-62.

Євтушенко Віталій Вячеславович — к.мед.н, доц. каф. дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Дегтярівська, 23; тел.: (044) 483-74-62.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2021 р., прийнята до друку 09.11.2021 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

D₃



Сонячний вітамін!



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Виробник, АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження,
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.