

УДК

## Спирамицин: место в современной химиотерапии (классика и современность)

Л.С. Страчунский, А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Спирамицин является классическим представителем 16-членных макролидов, который был синтезирован еще в 1954 г. Тем не менее, он до сих пор сохраняет свое клиническое значение благодаря высокой активности в отношении типичных возбудителей инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, активности в отношении атипичных микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных и мочевых путей, а также в отношении простейших (токсоплазмы, криптоспоридии). Создание высоких концентраций в тканях, накопление внутри клеток, низкое связывание с белками, отсутствие

лекарственных взаимодействий позволяют с успехом применять спирамицин. Безопасность его применения подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, в том числе у беременных. Имеющийся опыт клинического применения спирамицина в различных странах мира, включая Россию, позволяет использовать его при широком спектре показаний в пульмонологии, гинекологии, акушерстве, педиатрии, дерматовенерологии и стоматологии.

**Ключевые слова:**

### Spiramycin: the classic and the present

L.S. Stratchounski, A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

Spiramycin is classic representative of the 16-membered macrolides, which was synthesized in 1954. Nevertheless he keeps his clinical significance due to the high activity against typical causative agents of respiratory tract, skin and soft tissues infections, activity against atypical pathogens, which causes infections of the respiratory and urinary tract, and also against protozoa (toxoplasma, cryptosporidium). High tissue concentrations, intracellular accumulation, low protein binding, lack of

drug interactions permits benefit usage of spiramycin. The safety profile was confirmed in a great number of clinical trials, including pregnant. An existent experience of clinical usage of spiramycin in different countries, including Russia, allows to use it in a variety of indications in pulmonology, gynecology, obstetrics, pediatric, dermatology, venereology and stomatology.

**Key words:****Контактный адрес:**

Александр Валерьевич Веселов  
НИИ антимикробной химиотерапии СГМА  
Тел.: (0812) 61 13 01  
Эл. почта: veselov@antibiotic.ru

Макролиды являются одними из наиболее часто используемых антибиотиков при большом спектре различных инфекционных заболеваний. В отличие от пенициллинов и цефалоспоринов, этот класс препаратов действует не только на такие «типичные» бактерии, как пневмококки, стафилококки, но и на атипичные внутриклеточные возбудители (хламидии, уреаплазмы, микоплазмы) и некоторые простейшие. Макролиды отличаются способностью создавать высокие внутриклеточные концентрации, что наиболее выражено у 16-членных макролидов (спирамицин, мидекамицин и др.) [1–3].

### Структура спирамицина

Спирамицин является природным антибиотиком, который был получен в 1954 г. из гриба *Streptomyces ambofaciens* и состоит из трех близких по химической структуре соединений: спирамицин I, спирамицин II и спирамицин III, главным из которых является спирамицин I (63%) [4]. В основе его структуры лежит лактонное кольцо из 16 атомов углерода, к которому присоединены три углеводных остатка: форозамин, микаминоза и микароза (рис. 1).

### Особенности механизма действия и спектр активности

Механизм антибактериального действия спирамицина связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. В отличие от 14-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин) спирамицин способен соединяться не с одним, а с тремя (I–III) доменами субъединицы [2, 5], что обеспечивает более стойкое связывание с рибосомой и длитель-

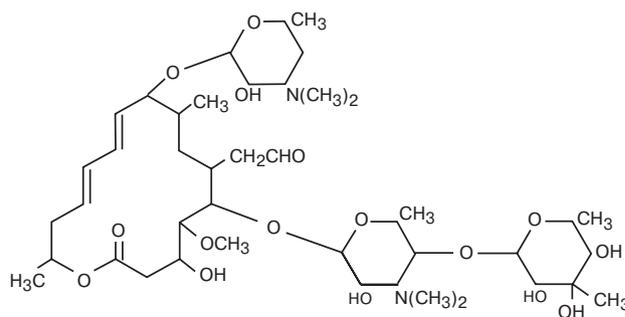


Рис. 1. Структура спирамицина.

ный антимикробный эффект. По спектру антимикробной активности спирамицин близок к эритромицину, однако имеет ряд особенностей, представленных в табл. 1 [6].

**Грамположительные кокки.** Спирамицин активен в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, включая большинство штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам. В целом, в России, по данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии и Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу в 1999–2005 гг., уровень резистентности пневмококков к спирамицину варьировал от 2% в 1999–2000 гг. до 4,5% в 2004–2005 гг. [7], что ниже по сравнению с устойчивостью к 14- и 15-членным макролидам (табл. 2). Аналогичные тенденции наблюдаются по активности спирамицина в отношении *S. pyogenes*: нечувствительность к данному препарату находится на стабильно низком уровне, составляя 2% [8].

Таблица 1. Сравнительная антибактериальная активность макролидов (МПК<sub>90</sub>, мг/л) [6]

Микроорганизм	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицин	Спирамицин
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1–1	0,1–2	0,25–1	0,5–2	0,25–1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01–0,25	0,06–0,25	0,03–0,1	0,1–2	0,1–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01–0,25	0,01–4	0,03–0,25	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5–4	0,5–8	0,5–У	1–4	2–4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03–0,5	0,03–2	0,03–2	–	2–4
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03–1	0,03–2	0,01–0,06	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5–8	0,5–16	0,25–2	1–4	2–8
<i>Escherichia coli</i>	8–32	У	0,5–2	У	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	У	У	У	У	У
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,1–16	0,25–64	0,5–16	2–32	–

Примечание: У – устойчив.

Таблица 2. Сравнительная активность макролидов в отношении пневмококков в России [7]

Препарат	Ч, %	УР, %	Р, %
Эритромицин	94	0	6
Кларитромицин	94	0,5	5,5
Азитромицин	94	0,5	5,5
Мидекамицин	96	3	1
Мидекамина ацетат	94	4	2
Спирамицин	98	0	2

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умереннорезистентные, Р – резистентные.

Более высокую активность спирамицина и других 16-членных макролидов в отношении грамположительных кокков можно объяснить тем фактом, что в России преимущественно циркулируют штаммы с механизмами резистентности, обусловленными генами *mef* (так называемый эффлюкс, или активный выброс), которые обуславливают устойчивость к 14- и 15-членным макролидам при сохранении чувствительности к 16-членным и линкозамидам. Следует также отметить, что спирамицин также активнее эритромицина и многих других макролидов против пенициллинорезистентных зеленящих стрептококков: МПК<sub>90</sub> эритромицина, кларитромицина, рокситромицина, азитромицина и мидекамина составляет >128 мг/л; а спирамицина – 8 мг/л [9]. По активности в отношении *S. aureus* спирамицин несколько уступает эритромицину.

**Грамположительные палочки.** К спирамицину чувствительны *Listeria monocytogenes* (МПК<sub>90</sub> 1–4 мг/л) и *Corynebacterium diphtheriae*.

**Грамотрицательные кокки.** Слабее, чем эритромицин, спирамицин действует на *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* и *Moraxella catarrhalis*.

**Грамотрицательные палочки.** Уступает эритромицину по активности против *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* и *Helicobacter pylori*. Чувствительность к нему *H. influenzae* примерно в 2–4 раза ниже, чем к эритромицину, причем она

может зависеть от рН среды, наличия в ней белка и от микробного числа [10].

**Атипичные возбудители.** Спирамицин активен в отношении *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. В отношении *Mycoplasma pneumoniae* МПК<sub>90</sub> спирамицина и большинства других макролидов, включая эритромицин, кларитромицин и азитромицин, составляет менее 0,015 мг/л, в отношении *Mycoplasma hominis* –  $32 \geq 64$  мг/л (табл.3). Он несколько менее активен *in vitro*, нежели другие макролиды, в отношении *Legionella pneumophila* и *Ureaplasma urealyticum* [3, 11].

**Анаэробы.** Наибольшей чувствительностью к спирамицину обладают *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp. Против многих из этих анаэробов спирамицин проявляет синергизм в сочетании с метронидазолом [12].

**Простейшие.** Один из наиболее активных антибиотиков в отношении *Toxoplasma gondii* и *Cryptosporidium* spp. [13, 14].

#### «Парадокс спирамицина»

По результатам большого числа клинических исследований, спирамицин эффективен при многих заболеваниях, вызванных возбудителями, проявляющими умеренную или даже низкую к нему чувствительность *in vitro*. На основании этого была выдвинута концепция о «парадоксе спирамицина» [15], которая объясняет его более высокую клиническую эффективность по сравнению с умеренной микробиологической активностью *in vitro*, что объясняется комплексом факторов (табл. 4):

- создание высоких и длительно сохраняющихся концентраций в тканях [16];
- накопление в больших количествах внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин поступает в очаг воспаления, кроме этого, он также усиливает фагоцитарную активность [17];

Таблица 3. Активность макролидов (МПК<sub>90</sub>, мг/л) в отношении атипичных возбудителей

Препарат	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>L. pneumophila</i> *
Эритромицин	<0,015	>64,0	>64,0	0,06	0,008–0,25
Кларитромицин	<0,015	>64,0	>64,0	0,007	0,03–0,06
Азитромицин	<0,015	32,0– >64,0	<0,015–0,03	0,125	0,004–0,06
Спирамицин	<0,015–0,25	32,0– >64,0	0,12–1,0	0,5	8,0–64,0

Примечание: \* разброс значений МПК.

Таблица 4. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo* [16]

Факторы	Обеспечиваемый эффект
Высокие тканевые концентрации	Высокий ингибирующий коэффициент – тканевая концентрация МПК Действие на возбудителя при высокой МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные концентрации Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	«Цидное» действие на внутриклеточные возбудители Транспорт в очаги воспаления. Усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга. Синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Постантибиотический суб-МПК эффект	Снижение адгезивных свойств стрептококков и стафилококков
Иммуномодулирующее действие	Супрессия Т-лимфоцитов Торможение образования интерлейкина-2 Снижение риска аутоиммунных поражений
Повышение активности в присутствии сыворотки крови	Действие на возбудителя при высокой МПК <i>in vitro</i>

Таблица 5. Фармакокинетические параметры спирамицина [25]

Параметр	Доза спирамицина		
	1 г внутрь	2 г внутрь	0,5 г внутривенно
C <sub>max</sub> , мг/л	0,96 (0,39-1,38)	1,65/3,1* (0,89-3,38)	2,28 (1,54-2,88)
T <sub>max</sub> , ч	3,0 (3-4)	4,0 (2-5)	
T <sub>1/2</sub> , ч	5,37 (1,96-7,06)	6,23 (3,87-8,31)	5,54 (4,58-6,51)

**Примечание:** T<sub>max</sub> – время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови; C<sub>max</sub> – величина пиковой концентрации; T<sub>1/2</sub> – период полувыведения; \* по J. Kavi и соавт. [24].

- ярко выраженный постантибиотический эффект, то есть сохранение подавляющего действия на размножение бактерий даже после исчезновения антибиотика из крови или очага воспаления. В этом отношении спирамицин превосходит многие другие макролиды [18];
- иммуномодулирующий эффект, основанный на способности снижать образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз [18, 19].

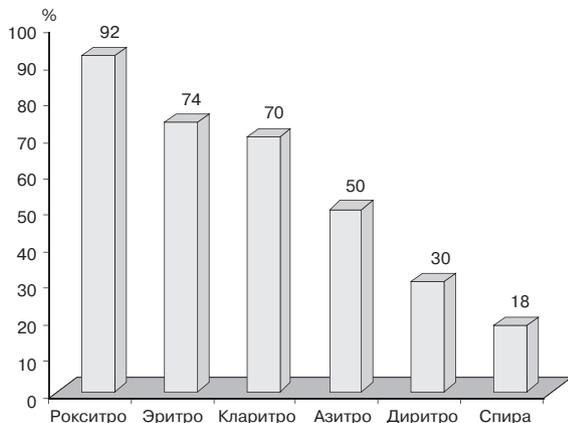


Рис. 2. Связывание макролидов с белками плазмы [27].

### Механизмы резистентности

Одним из основных механизмов резистентности микроорганизмов к 14-членным макролидам является модификация мишени, заключающаяся в метилировании 23S-рибосомальной РНК в результате действия бактериальных метилаз – MLS<sub>B</sub>-тип резистентности, что обуславливает резистентность к 14-, 15-, 16-членным макролидам и линкозамидам. Спирамицин и другие 16-членные макролиды обладают низким потенциалом индукции метилаз, вследствие чего считается, что при их применении существует более низкая вероятность развития резистентности, обусловленной этим механизмом [20]. Как уже отмечалось ранее, спирамицин сохраняет активность в отношении штаммов с механизмами резистентности, обусловленными *mef*-генами. Необходимо также помнить о наличии значительно более редких механизмов резистентности, связанных с нарушением проницаемости клеточной стенки (*S. epidermidis*), ферментативной инактивацией, заменой нуклеотидов в 23S рРНК и мутациями в консервативных последовательностях рибосомальных белков L4, L16 и L22 [2, 21–23].

Таблица 6. Концентрации спирамицина в тканях и средах после приёма внутрь [10]

Ткань/среда	Доза, г/день	Длительность приёма, дни	Время после приёма, ч	Концентрация в ткани/среде (мг/кг, мг/л)
Предстательная железа	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
Мышцы	2	16	12	27
Кости	1	-	12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезёнка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Лёгкие	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхиальный секрет	1	2	1	2
	1	2	6	6
Миндалины	3	1	-	29,5

Таблица 7. Концентрации спирамицина в тканях верхних дыхательных путей [16]

Ткани	Доза	Концентрация в ткани, мг/л
Дети		
Слизистая синусов	50, 75 мг/кг	8–14
Миндалины, аденоиды	100 мг/кг	15–49
Взрослые		
Миндалины	3 г	21,5–40
Нормальная слизистая синусов	2 г	2–8,8
Инфицированная слизистая синусов	3 г	21,5–40
Гиперплазированная слизистая синусов	2 г	10–13

**Фармакокинетика**

Спирамицин, по сравнению с эритромицином, значительно более стабилен в кислой среде. Он не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, но может под ее влиянием

частично ионизироваться, вследствие чего всасывается медленнее эритромицина. Абсорбция спирамицина происходит не только в проксимальных, но и в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта [24].

Пиковая концентрация в крови развивается в

Таблица 8. Фармакокинетика спирамицина в дыхательных путях после приема внутрь в дозе 2 г/день [30]

Параметр**	Сыворотка	Альвеолярные макрофаги	Жидкость, выстилающая альвеолы	Слизистая бронхов
T <sub>max</sub> , ч	2,8±11	6,3±2,4	5,1±1,8	2,3±2,0
C <sub>max</sub> , мг/л	2,3±0,06	21,2±3,1	18,9±4,6	0,9±0,8
T <sub>1/2</sub> , ч	16,3±6,9	18,9±1,7	24,8±2,5	15,7±3,2
ПФК, мг·ч/л	13,6±2,7	354,7±20,9	207,3±14,3	10,8±3,6
Проникновение, %	-	2608±131	1513±94	80±7

**Примечание:** для каждого параметра указано среднее значение и стандартное отклонение.

среднем через 3–4 ч после его применения внутрь. Ее величина зависит от дозы: при приеме 1 г она составляет 0,39–1,38 мг/л, при приеме 2 г – 0,89–3,38 мг/л (табл. 5). При приеме одной дозы в 1 г площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) составляет 10,8 мг·ч/л. Пища не оказывает влияния на биодоступность спирамицина, которая при приеме внутрь варьируется и может составлять от 10 до 60% [25].

При внутривенном введении 0,5 г пиковая концентрация в конце инфузии составляет около 2,14 мг/л; показатель ПФК в этом случае равен 6,19 мг·ч/л, а плазменный клиренс составляет 84 л/ч [26].

У пожилых пациентов и детей фармакокинетика спирамицина имеет различия. После медленной инфузии 0,5 г спирамицина ПФК в 2,5 раза выше у пожилых, причём параллельно наблюдается увеличение периода полувыведения с 4,5 до 9,8 ч. Спирамицин всего на 15–18% связывается с белками плазмы (рис. 2), причём это связывание является непрочным [16], что обеспечивает особенно хорошее проникновение в ткани и является гарантией от лекарственных взаимодействий, обусловленных вытеснением препарата из его связанной с белком формы.

Высокая липофильность спирамицина также

Таблица 9. Концентрации спирамицина в тканях репродуктивных органов у женщин\* [35]

Ткань	Диапазон концентраций, мг/кг
Фаллопиевы трубы	13,3–33,3
Яичники	14,72–19,12
Слизистая влагалища	5,9–15,73
Миометрий	12,3–30,8
Шейка матки	4,2–12,1

**Примечание:** \* Пациентки получали 3 пероральные дозы спирамицина по 6 млн. МЕ. Последняя доза принималась за 4–9 ч до операции, во время которой брались биоптаты тканей для определения в них концентрации.

является важным фактором, объясняющим хорошее проникновение во многие ткани и среды (табл. 6). Интегральным отражением высокой способности спирамицина проникать в ткани является большой объем распределения – 383 л.

Спирамицин способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта [28]. Высокие уровни спирамицина, намного превышающие концентрации в крови, регистрируются как в тканях верхних отделов дыхательных путей – миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках придаточных пазух носа (табл. 7), так и в нижних отделах, вклю-

чая легочную ткань (нормальную и ателектазированной), бронхиальный секрет, мокроту.

Спирамицин хорошо проникает в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови и в слизистой бронхов (табл. 8). Уровни спирамицина внутри клеток, в особенности фагоцитарных (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), превышают концентрации во внеклеточной среде и сыворотке крови в 20–30 раз [17]. С повышением дозы спирамицина отмечается пропорциональное увеличение внутриклеточных концентраций препарата. Кроме того, внутриклеточный спирамицин не подвергается клеточному метаболизму и находится в клетках в активном состоянии [29].

В экспериментальных исследованиях тканевой фармакокинетики выявлено несомненное превосходство спирамицина над эритромицином [31]. Пиковая концентрация спирамицина в легочной ткани оказалась в 2 раза выше, чем у эритромицина, причём период полувыведения из легких у спирамицина составлял 36 ч, в то время как у эритромицина – 4,9 ч [29].

Спирамицин также обладает выраженным постантибиотическим эффектом, который превышает таковой у представителей 14- и 15-членных макролидов. В частности, для *S. aureus* было показано *in vitro*, что 3-часовое воздействие на культуру в концентрации, в 4 раза превышающей МПК, приводит к постантибиотическому эффекту в течение 5 ч для эритромицина и 9 ч для спирамицина [32].

Все приведенные выше фармакокинетические особенности спирамицина создают основу для высокой эффективности препарата при инфекциях дыхательных путей.

В то же время следует отметить, что несмотря на то, что в слюне создаются низкие концентрации препарата, при курсовом приеме в дозе 2 г/день его содержание в слюне постепенно увеличивается и через 3 дня достигает более 4 мг/л [33]. Это обосновывает применение спирамицина для санации носительства *N. meningitidis*. Спирамицин создает высокие и стабильные концентрации в деснах, альвеолярных отростках и слюнных железах, благодаря чему может применяться в стоматологии [34]. Высокие уровни спирамицина, превосходящие его концентрации в крови, создаются в мышцах и костях. Спирамицин создает высокие концентрации в воспалительном секрете [24]. Высокие концентрации отмечаются в предстательной железе, органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, миометрий), слизистых наружных половых органов (табл. 9). Кроме того, большие концентрации анти-

биотика отмечаются в почках, селезенке и печени.

Так же как и другие макролиды, спирамицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, даже при воспалении мозговых оболочек [26]. Особенностью спирамицина также является его способность проникать в грудное молоко.

Исследование фармакокинетики при беременности показало, что препарат создает высокие концентрации в плаценте и амниотической жидкости, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [36, 37].

Основным экскретирующим органом для спирамицина является печень. Выведение осуществляется преимущественно через билиарную систему (причем уровень препарата в желчи примерно в 40 раз превышает его концентрации в сыворотке) и далее с фекалиями. Часть антибиотика может подвергаться повторной реабсорбции из кишечника. С мочой экскретируется около 5–15% спирамицина [10].

Спирамицин имеет длительный период полувыведения, который зависит от дозы, пути введения и индивидуальных особенностей пациента. Так, при приеме внутрь в дозе 1 г период полувыведения составляет около 5 ч, при приеме 2 г – около 6 ч, при приеме 3 г – 8 ч. При внутривенном введении период полувыведения в зависимости от дозы может составлять от 5 до 14 ч [16] и может в 2 раза удлиняться у пожилых. При нарушении функции почек величина периода полувыведения спирамицина не увеличивается, поэтому не требуется изменения его дозы. При заболеваниях печени или билиарной системы возможно замедление элиминации антибиотика, в связи с чем дозу необходимо снижать.

### Нежелательные лекарственные реакции

Спирамицин переносится лучше, чем эритромицин и многие другие 14-членные макролиды. Он не обладает прокинетической активностью и значительно реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ [38]. Диспептические и диспепсические расстройства имеют, как правило, слабый и временный характер. Иногда наблюдаются парестезии и гипостезии конечностей и периоральной области, онемение кончика языка и пальцев рук, причем чаще у женщин [39].

В некоторых случаях может наблюдаться слабая транзиторная неспецифическая эритема [40]. Истинно аллергические реакции на спирамицин в виде сыпей, васкулитов, эозинофилии, тромбоцитопении возникают очень редко.

Вероятность нарушения функции печени при

использовании спирамицина крайне незначительна, что связано с наличием 16-членного лактонного кольца, которое, в отличие от 14-членных препаратов, не метаболизируется до нитрозоалкановых форм, которые оказывают гепатотоксическое действие [38]. Описаны единичные случаи развития холестатического гепатита, связанного с приемом спирамицина и умеренного повышения активности трансаминаз.

По данным многоцентрового исследования спирамицина в России, общая частота развития нежелательных реакций составляет 10,1%. Наиболее часто отмечалось онемение кончика языка и пальцев рук у 2,9% больных. Кожный зуд отмечался у 1,9%, боли в эпигастрии и диарея у 1,4%, тошнота и сердцебиение у 1% и металлический вкус во рту у 0,5% пациентов [41].

### Лекарственные взаимодействия

Спирамицин в значительно меньшей степени метаболизируется в организме, в частности в печени, нежели другие макролиды, в связи с чем он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не влияет на метаболизм других препаратов [26]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что спирамицин не изменяет концентрацию в крови теофиллина и циклоспорина в случае их назначения в сочетании с ним [38]. Это также объясняется тем, что спирамицин гораздо меньше, чем другие макролиды, связывается с белком.

### Клиническое применение

Спирамицин применяется при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, при стоматологических, некоторых урогенитальных и кожных инфекциях, токсоплазмозе, а также при лечении криптоспориоза у пациентов с иммунодефицитом. В ряде стран спирамицин используется для санации носителей менингококка и назначается профилактически после контакта с больным менингококковым менингитом.

#### *Стрептококковый тонзиллофарингит.*

По клинической эффективности у пациентов со стрептококковыми тонзиллофарингитами, которая составляет более 90%, спирамицин не уступает эритромицину [42]. В одном из исследований клиническая эффективность спирамицина, составившая 100%, оказалась выше, чем у феноксиметилпенициллина [43]. Спирамицин эффективен при тонзиллитах как у взрослых, так и у детей. При проведении сравнительного исследования у детей в возрасте от 1,5 до 14 лет с тонзиллитом, вызванным *S. pyogenes*, спирамицин в дозе 100000 МЕ/кг в течение 5 дней показал высокую эффективность

– более 96%, как и феноксиметилпенициллин, который применялся 7 дней. При этом спирамицин вызывал эрадикацию возбудителя в несколько меньшей степени, чем феноксиметилпенициллин (78 и 84% соответственно), однако разница была статистически недостоверной [44].

**Синусит.** Клиническая эффективность спирамицина у больных острыми синуситами несколько ниже – на уровне 73–75% [45]. По выраженности клинического эффекта спирамицин не уступает доксициклину и поэтому может рассматриваться как альтернатива последнему.

**Инфекции нижних отделов дыхательных путей.** При сопоставлении спирамицина и доксициклина при обострениях хронического бронхита и при внебольничных пневмониях существенных различий в клинической эффективности, которая составила 80%, не выявлено [46]. В другом исследовании эффективность спирамицина у пожилых больных с такой же патологией оценивалась в сравнении с эритромицином [47]. Выраженность клинического эффекта спирамицина в этом случае оказалась достоверно больше – 76,3% против 63,4% у эритромицина. В сравнительном контролируемом исследовании установлено, что спирамицин по эффективности у детей с внебольничными пневмониями не уступает цефуроксиму аксетилу [48].

При внебольничной пневмонии, согласно данным, полученным в результате проведения несравнительного исследования спирамицина в 8 клиниках России, эффективность оказалась очень высокой как при его применении внутрь в дозе 3 млн МЕ 2 раза в сутки (при среднетяжелых формах инфекции) – 95%, так и при использовании в виде ступенчатой схемы (при тяжелом течении): сначала внутривенно в дозе 1,5 млн МЕ каждые 8 ч, а после улучшения состояния больных внутрь – 90% [49]. Общая эффективность препарата, по данным многоцентрового исследования, составила более 90%.

Спирамицин демонстрирует высокую эффективность и при внебольничных пневмониях, вызванных атипичными возбудителями, включая *L. pneumophila* [50].

**Ородентальные инфекции.** Спирамицин является одним из наиболее популярных антибиотиков в стоматологии, применяемым в комплексе со стоматологическими манипуляциями (удалением зубного камня, корня зуба), при этом он более эффективен, чем эритромицин и тетрациклин [51]. Действие спирамицина при периодонтите проявляется довольно быстрым уменьшением толщины и массы зубного налета, глубины десневых карманов и объема десневой жидкости [52]. Эффективность антибиотика при ородентальных инфекциях как у взрослых, так и у

детей повышается при сочетании с метронидазолом. Данную комбинацию целесообразно использовать профилактически при лицевых переломах и ранах, а также перед стоматологическими операциями. В одном из последних исследований, где проводилось сравнение метронидазола в дозе 500 мг 3 раза в сутки и его комбинации со спирамицином в дозе 1,5 млн ЕД при периодонтите, была продемонстрирована сравнимая эффективность при использовании вышеуказанных режимов в течение 6 дней. Оба препарата создавали терапевтические концентрации, превосходившие значения их МПК, полученные при тестировании штаммов *in vitro* [53].

**Урогенитальные инфекции.** В контролируемых исследованиях при хламидийных цервицитах выявлено, что спирамицин в дозе 3 млн ЕД два раза в сутки 14-дневным курсом не уступает по эффективности доксициклину [39]. Имеются данные о положительном эффекте спирамицина у 64% мужчин с негонорейными уретритами, в том числе вызванными *C. trachomatis*, многие из которых не поддавались лечению тетрациклином [54]. В отечественной литературе есть данные о лечении спирамицином в дозе 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней 40 пациентов с острым хламидийным уретритом. Клиническая эффективность при этом составила 100%, а бактериологическая эффективность была отмечена у 20 из 30 обследованных пациентов [55].

Учитывая высокую активность спирамицина в отношении атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.), высокие концентрации препарата в половых органах у женщин (влагалище, шейка матки, матка, придатки и др.), большой интерес представляет его применение при инфекциях в гинекологии, включая использование у беременных.

Отечественными исследователями была показана высокая эффективность спирамицина при лечении урогенитального хламидиоза у небеременных женщин в возрасте от 16 до 39 лет, включая случаи неэффективного лечения другими антибиотиками, в том числе азитромицином, джозамицином и доксициклином. Спирамицин применяли в дозе 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней. Если после завершения лечения выделяли хламидии, то назначали повторный курс спирамицина по той же схеме. Элиминация хламидий после начального курса терапии зафиксирована в 88% случаев. После повторных курсов была отмечена 100% эрадикация возбудителя, включая как хламидии, так и микоплазмы (при их ассоциации). Это свидетельствует о возможности эффективного применения спирамицина как для лечения хламидийной, так и мико-

плазменной инфекции.

**Токсоплазмоз.** Спирамицин является одним из немногих антимикробных препаратов, которые могут быть использованы при токсоплазмозе. Преимуществом его является безопасность при назначении беременным, так как он не оказывает отрицательного влияния на плод. Достаточно четко показана эффективность спирамицина на экспериментальных моделях токсоплазмоза у животных. В недавно завершившемся исследовании на морских свинках, инфицированных *T. gondii*, было показано, что при остром процессе назначение спирамицина 3-недельным курсом в дозе 100 мг/кг в сутки и 4-недельным курсом в дозе 200 мг/кг в сутки значительно улучшает прогноз и снижает количество цист в головном мозге, что было отмечено через 6 мес после инфицирования. Те же результаты были получены через 2 и 6 мес после лечения при хронической форме заболевания, где назначался 3-недельный курс спирамицина в дозе 200 мг/кг в сутки [56]. Однако до настоящего времени точный механизм действия спирамицина на возбудителя токсоплазмоза неизвестен. Спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, примененным для лечения токсоплазмоза у беременных [57]. Назначение его внутрь в дозе 6–9 млн МЕ в день в виде двух 3-недельных курсов с интервалом в две недели значительно снижало риск внутриутробной инфекции. Согласно современным рекомендациям, при токсоплазмозе у беременных спирамицин должен применяться в дозе 3 млн МЕ 3 раза в день на протяжении всей беременности. При этом вероятность инфицирования плода снижается на 60% [58]. При тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите), а также в случае инфицирования плода его необходимо использовать в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином.

**Инфекции кожи.** Отмечена высокая эффективность применения спирамицина при кожных инфекциях, таких как стафилококковая пиодермия у взрослых (90%), инфицированная экзема и стафилококковая пузырьчатка у детей (100%) [59].

**Криптоспоридиоз.** Спирамицин является единственным из макролидов, эффективность которого доказана при кишечном криптоспориозе. Криптоспоридиоз отмечается не только у лиц с иммунодефицитными состояниями, например, при СПИДе или при применении иммуносупрессантов, но и является одной из наиболее распространенных кишечных инфекций в целом. Применение спирамицина по 9 млн МЕ в день внутрь от одной до нескольких недель приводит к значительному улучшению состояния больных и эрадикации ооцист криптоспоридий [60]. При криптоспори-

диозе у новорожденных без иммунодефицита спирамицин также быстрее, в сравнении с плацебо, приводит к устранению диареи и прекращению выделения ооцист со стулом [61]. Для нашей страны спирамицин является практически препаратом выбора для лечения криптоспориоза, так как такой аминокликозидный неабсорбируемый антибиотик как паромомицин (мономицин) отсутствует на российском рынке лекарств.

**Инфекция *Helicobacter pylori*.** У небольшой группы детей проведено проспективное исследование эффективности применения спирамицина с целью эрадикации *H. pylori* [62]. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы применять спирамицин для эрадикации геликобактера.

**Профилактическое применение.** В ряде европейских стран – Бельгии, Голландии и Франции – спирамицин профилактически назначают лицам, контактировавшим с больным менингококковым менингитом (но не менингитом, вызванным другими патогенами). Препарат назначается взрослым в дозе 2 г/сутки (1,5 млн МЕ 4 раза в день), а детям – 25–50 мг/кг в сутки в течение 5–10 дней [63].

#### Противопоказания и меры предосторожности

Как и все другие лекарственные средства, спирамицин противопоказан лицам с гиперчувствительностью к нему. Поскольку препарат проникает в грудное молоко, его не следует назначать кормящим женщинам. Спирамицин элиминируется из организма преимущественно через билиарную систему, поэтому его необходимо с осторожностью применять при тяжелых заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

#### Формы выпуска и дозировка

Спирамицин зарегистрирован в России под торговой маркой Ровамицин® компания RHONE-POULENC RORER (sanofi-aventis), Франция. Основными формами выпуска являются таблетки и порошок для внутривенного введения:

- таблетки по 1,5 млн МЕ (0,5 г) и 3 млн МЕ (1 г);
- порошок для приготовления инъекционных растворов по 1,5 млн МЕ (0,5 г) во флаконах.

Доза спирамицина у взрослых составляет внутрь 6–9 млн МЕ (2–3 г) в день в 2 приема, внутривенно – 4,5–9 млн МЕ (1,5–3 г) в 3 введения. Перед внутривенным введением содержимое флакона растворяется сначала в 4 мл воды для инъекций, а затем в 100 мл 5% глюкозы. Инфузия осуществляется медленно – в течение 1 ч.

Детям спирамицин назначается только внутрь: при массе тела более 20 кг – в дозе 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела в день в 2 приема; при массе тела от 10 до 20 кг – 2–4 пакетика по 0,75 млн МЕ в день; при массе тела менее 10 кг – 2–4 пакетика по 0,375 млн МЕ в день. Проблемой является большой размер таблетки, что при отсутствии суспензии делает невозможным прием препарата у детей в связи с затруднением глотания.

### Заключение

Спирамицин, являясь классическим представителем 16-членных макролидов, имеет клинически значимые особенности, которые позволяют его использовать в новом веке. Во-первых, это – активность против типичных возбудителей инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей. Во-вторых, это – активность в отношении атипичных возбудителей, вызывающих инфекции

в дыхательных и мочевых путях, а также простейших (токсоплазмы, криптоспоридии). В-третьих, благоприятная фармакокинетика (высокие концентрации в тканях, накопление внутри клеток, низкое связывание с белками, отсутствие лекарственных взаимодействий). В-четвертых, высокая безопасность, подтвержденная в многочисленных клинических исследованиях, в связи с чем и возможность применения у беременных. В-пятых, накоплен опыт клинического применения в различных странах мира, включая Россию, при широком спектре показаний в пульмонологии, гинекологии, акушерстве, педиатрии, дерматовенерологии, стоматологии.

Таким образом, спирамицин остается одним из очень немногих природных антибиотиков, которые выдержали испытание временем и сохраняют свое клиническое значение в новом тысячелетии, на фоне роста резистентности микроорганизмов и снижения скорости появления новых препаратов.

### Литература

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2<sup>nd</sup> edition. Academic Press; 2002.
3. Schonfeld W., Kirst H.A., editors. Macrolide Antibiotics. Birkhauser Verlag; 2002.
4. Liu L., Roets E., Busson R., e.a. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. J Antibiot 1996; 49:398-401.
5. DiGiambattista M., Nyssen E., Engelborghs Y., e.a. Kinetics of binding of macrolides, lincosamides and synergimycins to ribosomes. J Biol Med 1987; 262:8591-7.
6. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Antibiotic and Chemotherapy. Finch R.G., e.a.: editors. Churchill Livingstone, 2003. P. 310-25.
7. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4:267-77.
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7:154-66.
9. Alcaide F., Carratal J., Llyares J., e.a. *In vitro* activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995: abstr. E51.
10. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin. Drug Invest 1993, 6(Suppl. 1):15-28.
11. Rubinstein E. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother 1998; 42:572-6.
12. Roche Y., Yoshimori R.N. *In vitro* activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. J Antimicrob Chemother 1997, 40:353-7.
13. Chang H.R., Pechere J.C. *In vitro* effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62993] and A-56268) on *Toxoplasma gondii*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 35:524-9.
14. Voss L.M., Farmer K. Cryptosporidium: newly recognized cause of diarrhea. Curr Ther 1987; 9:23-6.
15. Smith C.R. The spiramycin paradox. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):141-4.
16. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: The 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: abstr. 6003.
17. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: 4-6.
18. Watanabe T., Kanno M., Tejima E., e.a. Effects of macrolides on ultrastructure of *Staphylococcus aureus* during the post-antibiotic phase. In: Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy. Berlin, 1991: p. 726-7.
19. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., e.a. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2643-7.
20. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-membered ring macrolide antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:530-4.
21. Brisson-Noel A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism

- of action of spiramycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):13-23.
22. Chabbert Y.A. Early studies on *in vitro* and experimental activity of spiramycin: a review. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):1-11.
  23. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother 1999; 5:61-74.
  24. Kavi J., Webberly J.M., Andrews J.M., e.a. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):105-10.
  25. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., e.a. Pharmacokinetics of spiramycin in man. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):93-103.
  26. Bryskier A., Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: Antibacterial and antifungal Agents. Bryskier A., editor. ASM-Press (Washington DC), 2005. In press.
  27. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 51-60.
  28. Bergogne-Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):117-22.
  29. Pocidalo J.-J., Albert F., Desnottes J.F., e.a. Intraphagocytic penetration of macrolides: in-vivo comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother 1985; 16:167-73.
  30. Walstad R.A. Predicting spiramycin efficacy in pneumonia and tonsillitis. In: Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: 9-10.
  31. Pocidalo J.J., Albert F., Desnottes J.F., e.a. Intraphagocytic penetration of macrolides: *in vivo* comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother 1985; 16(Suppl. A):167-73.
  32. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1988; 22:33-9.
  33. Kamme C., Kahlmeter G., Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens. Scand J Infect Dis 1978; 10:135-42.
  34. Freeman E. Periodontal disease. Part III. Chemotherapeutics. Can Fam Physician 1988; 34:1395-7.
  35. Allen H.H., Khalil M.W., Vachon D., e.a. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):111-6.
  36. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., e.a. Toxoplasmosis II. J Pediatr 1981; 51:344-7.
  37. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., e.a. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:12-6.
  38. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. Drug Invest 1993; 6(Suppl. 1):43-48.
  39. Dylewski J., Clecner B., Dubois J., e.a. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1373-4.
  40. Igea J.M., Quirce S., De la Hoz B., e.a. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. Ann Allergy 1991; 66:216-8.
  41. Data on file. Sanofi-Aventis. Результаты применения спирамицина при внебольничных пневмониях. Многоцентровое исследование в России.
  42. Soekrawinata T., Ibrahim T., Driyatno E. Spiramycin and erythromycin in the treatment of acute tonsillopharyngitis: a comparative study. Curr Med Res Opin 1984; 9:296-300.
  43. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagourolakis A., et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. Br J Clin Pract 1989; 43:94-6.
  44. Gendrel D., Bourrillon A., Bingen E., e.a. Five-day spiramycin vs. seven-day penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. Clin Drug Invest 1997; 13:338-44.
  45. Boezeman A.J., Kayser A.M., Siemelink R.J.G. Comparison of spiramycin and doxycycline in the empirical treatment of acute sinusitis: preliminary results. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):165-70.
  46. Biermann C., Loken A., Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. J Antimicrob Chemother 1988; 22:152-8.
  47. De Cock L., Poels R. Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1988; 22:159-63.
  48. Krcmery V., Hrachova J., Nogeova A., e.a. Spiramycin versus cefuroxim axetil in initial therapy of pneumonia in children: randomized study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, abstr. 12.01.
  49. Страчунский Л.С., Судилова Н.Н., Ширяева Н.В. и соавт. Спирамицин (ровамицин) - макролидный антибиотик для пероральной терапии внебольничных пневмоний. Клини. мед 1995, 2:45-8.
  50. Mayaud C., Dournon E., Montagne V., e.a. Efficacy of IV spiramycin in the treatment of severe legionnaire's disease. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):179-82.
  51. Sznajder N., Plovano S., Bernat M.I., e.a. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. J Periodontol Res 1987; 22:255-8.
  52. Mills W.H., Thompson G.W., Beagrie G.S. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. J Clin Periodontol 1979; 6:308-16.
  53. Poulet P.P., Duffaut D., Barthet P., Brumpt I. Concentrations and in vivo antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. J Antimicrob Chemother 2005; 55:347-51.
  54. Segev S., Samra Z., Eliav E., e.a. The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):183-8.

55. Машкиллейсон А.Л., Аковбян В.А., Борисенко К.К. и соавт. Ровамицин в лечении урогенитального хламидиоза. Сборник трудов III Российского национального конгресса «Человек и Лекарство», 16-20 апреля 1996 г., Москва. Стр. 164.
56. Grujic J., Djurkovic-Djakovic O., Nikolic A., e.a. Effectiveness of spiramycin in murine models of acute and chronic toxoplasmosis. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:226-30.
57. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290:1110-6.
58. Wong S.-Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18:853-62.
59. Batellier H., Jouk P.S. Value of rovamycin syrup in paediatrics. *Lyon Mediterr Med Sud-Est* 1982; 17:5411-6.
60. Moskovitz B.L., Stanton T.L., Kusmierek J.J.E. Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(Suppl. B):189-91.
61. Saez-Lioren X., Odio C.M., Umana M.A., e.a. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by *Cryptosporidium*. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8:136-40.
62. Raymond J., Kalach N., Bergeret M., e.a. Influence of antimicrobial resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996; abstr. LM60.
63. Aujard Y., Kasse M.C. Prophylaxis of bacterial meningitis in children. *Concours Med* 1986; 108:559-63.