

УДК

## Потенциал применения спирамицина в клинической практике

О.У. Стецюк, И.В. Андреева, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Спирамицин, природный 16-членный макролидный антибиотик, полученный еще в 1954 г., по своим характеристикам, таким как профиль микробиологической активности, фармакологические параметры, уникальные особенности действия *in vivo*, клиническая эффективность и безопасность, не уступает, а по ряду параметров

даже превосходит «современные» макролиды. В обзоре рассмотрены основные свойства спирамицина, определяющие его место в современной клинической практике.

**Ключевые слова:** макролиды, спирамицин, обзор.

### Potential for Use of Spiramycin in Clinical Practice

O.U. Stetsiouk, I.V. Andreeva, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Spiramycin, natural 16-membered macrolide antibiotic, was discovered in 1954. This antimicrobial agent is at least non-inferior to and has some advantages over the currently available macrolides in spectrum of activity, pharmacological properties, and unique mechanism

of action, clinical efficacy and safety. This paper reviews main properties of spiramycin and possibilities of its use in clinical practice.

**Key words:** macrolides, spiramycin, review.

### Введение

Макролиды являются хорошо изученными антибиотиками, применяемыми в клинической практике уже более 50 лет. Они отличаются высокой безопасностью и уникальными антимикробными и неантимикробными свойствами. Однако во многих случаях макролиды незаслуженно рассматриваются только как «альтернативные» препараты, антибиотики «второй линии», «резерва», что приводит к

неоправданно низкой частоте их использования в клинической практике.

В то же время накопление сведений о роли «атипичных» возбудителей в инфекционной патологии человека, появление и нарастание резистентности их к ранее активным *антимикробным препаратам* (АМП) других классов, стремление врачей улучшить исходы лечения и переносимость антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями, предупредить дальнейшее неконтролируемое распространение антибиотикорезистентности заставляют пересмотреть сложившиеся представления о макролидных антибиотиках.

В данном обзоре представлены основные характеристики природного макролидного антибиотика

Контактный адрес:  
Ольга Ульяновна Стецюк  
Тел. (4812) 61 13 01

спирамицина и оценка потенциала его применения в современной клинической практике.

### Основные характеристики спирамицина

**Химическая структура.** Спирамицин – природный макролид, продуцируемый *Streptomyces ambofaciens*, был открыт в 1954 г., через 2 года после получения первого макролидного антибиотика – эритромицина [1]. Его молекула состоит из трех близких по химической структуре соединений: спирамицина I, спирамицина II и спирамицина III, главным из которых является спирамицин I (63%) [2]. Макроциклическое лактонное кольцо, составляющее основу химической структуры всех антибиотиков-макролидов, в молекуле спирамицина содержит 16 атомов углерода, к нему присоединены три углеводных остатка: форозамин, микаминоза и микароза, т.е. спирамицин, в отличие от эритромицина, относится к группе 16-членных макролидов [3] (рис. 1).

**Спектр активности.** Спирамицин обладает типичным для макролидов широким спектром активности, который включает: грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp., кроме метициллино-резистентных штаммов; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*) и палочки (*Corynebacterium diphtheriae* и листерии); грамотрицательные кокки (*Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*) и палочки (*Bordetella pertussis*, *Pasteurella* spp., *Campylobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*); некоторые анаэробы (*Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Clostridium* spp., *Gardnerella vaginalis*). Особое значение для клинической практики имеет активность спирамицина в отношении внутриклеточных патогенов – *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyti-*

*cum*, некоторых других видов бактерий (боррелий, риккетсий, *Bartonella* spp., спирохет и некоторых микобактерий), а также простейших (в частности *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Isospora belli*) [1, 3, 4]. Следует отметить, что спирамицин обладает наиболее высокой среди макролидов активностью против токсоплазм и криптоспоридий.

**Механизм действия.** Механизм действия спирамицина, как и всех макролидов, связан с нарушением синтеза белка на рибосомах бактериальной клетки. Молекулы макролидов пассивно проникают внутрь клетки и обратимо связываются с 50S-субъединицей рибосомы, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи.

Обычно макролиды относят к препаратам с бактериостатическим типом действия. Однако в определенной степени характер их антимикробного эффекта зависит от концентрации в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности. Так, для спирамицина было показано, что в высоких концентрациях (в 2–4 раза превышающих минимальные подавляющие концентрации – МПК) в отношении таких микроорганизмов как  $\beta$ -гемолитический стрептококк серогруппы А (БГСА, *S. pyogenes*), пневмококк, менингококк, возбудители коклюша и дифтерии, особенно когда они находятся в фазе роста, он способен проявлять бактерицидное действие и обладает наиболее выраженной бактерицидностью по сравнению с другими макролидами [5, 6]. Кроме того, для спирамицина характерен наиболее продолжительный среди всех макролидов *постантибиотический эффект* (ПАЭ) в отношении штаммов *S. pneumoniae* (3,9 ч для спирамицина vs 2,33 ч для эритромицина после 4-часовой экспозиции) [6] и *S. aureus* (9 ч для спирамицина vs 5 ч для эритромицина после 5-часовой экспозиции) [7] и дополнительные эффекты во время постантибиотической фазы, приводящие к морфологическим и физиологическим изменениям культур микроорганизмов, которые также могут иметь клиническое значение для успешной терапии инфекций.

**Основные механизмы резистентности.** Описаны два основных механизма резистентности микроорганизмов к макролидам: 1) модификация мишени действия (изменение структуры бактериальной рибосомы) и 2) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс).

Первый механизм обусловлен метилированием 23S-рибосомальной РНК под действием особых ферментов – бактериальных метилаз, кодируемых *erm*-генами, и обозначается как MLS<sub>B</sub>-тип резистентности. Этот тип резистентности обуславлива-



Рис. 1. Химическая структура спирамицина [3].

ет устойчивость бактерии ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и, кроме того, к линкозамидам. Резистентность данного типа может проявляться как конститутивно (постоянно), так и индуцибельно (только под действием индукторов). В качестве индукторов выступают 14- и 15-членные макролиды, а 16-членные, в частности спирамицин, обладают низким потенциалом индукции метилаз, поэтому считается, что при их применении существует более низкая вероятность развития резистентности, обусловленной этим механизмом [8].

Второй механизм резистентности – эффлюкс, получивший название М-фенотипа, характерен прежде всего для стрептококков (БГСА, пневмококков). Существенно, что выведению из клетки подвергаются только 14- и 15-членные макролиды, а 16-членные (в частности спирамицин) сохраняют свою активность. Таким образом, спирамицин может сохранять активность в отношении ряда грамположительных кокков (стрептококков и пневмококков), устойчивых к 14- и 15-членным макролидам. Распространенность различных фенотипов резистентности среди разных видов микроорганизмов может значительно варьировать в различных странах и регионах.

**Приобретенная резистентность возбудителей к макролидам.** В настоящее время нет ни одной страны в мире, где не отмечались бы случаи приобретенной резистентности «типичных» бактериальных возбудителей внебольничных инфекций (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) к АМП, традиционно используемым для их лечения. В целом, за последнее десятилетие в мире отмечается общая тенденция к росту резистентности указанных микроорганизмов к различным классам АМП (пенициллинам, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу) [9]. При этом профиль чувствительности «атипичных» патогенов (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) остался неизменным.

По данным многоцентрового проспективного исследования ПеГАС, целью которого являлось изучение динамики антибиотикорезистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, выделенных в период с 1999 по 2005 гг. в различных регионах РФ, ситуация с резистентностью указанных возбудителей в России к основным классам АМП – бета-лактамам и макролидам – остается относительно благополучной (рис. 2, 3) [10, 11].

Приведенные данные показывают, что в нашей стране отмечается высокий уровень резистентности у *S. pyogenes* к тетрациклину и у *S. pneumoniae* – к тетрациклину и ко-тримоксазолу, т.е. к тем пре-

паратам, которые широко применяются в России в амбулаторной практике [12].

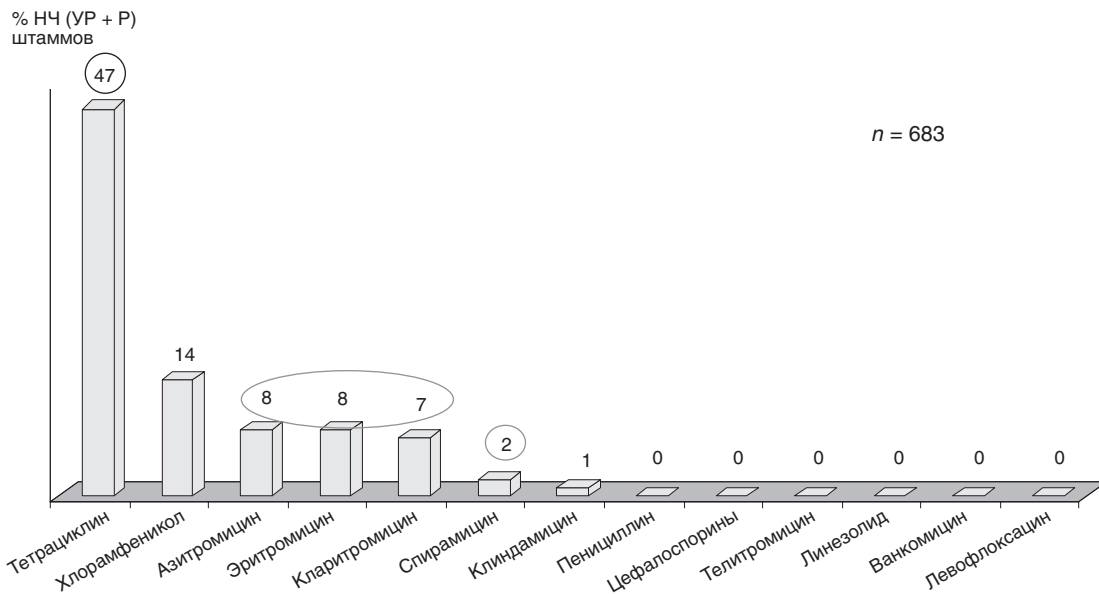
Значительный интерес представляют сведения о различиях в распространенности антибиотикорезистентных штаммов *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, выделенных в регионах РФ (рис. 4, 5) [10, 11].

Так, у штаммов *S. pyogenes*, выделенных в Южном регионе России, устойчивость к макролидам вообще не отмечена, наиболее высокие показатели устойчивости (14% и 10% нечувствительных изолятов соответственно) характерны для Урала и Сибири, а также для Северо-Западного региона (10%) (см. рис. 4). При этом наибольшие относительные преимущества спирамицина отмечены именно на Урале, в Сибири и Москве, где не выявлено штаммов БГСА, резистентных к этому препарату, а также в Северо-Западном регионе, где спирамицин был активен против 40–60% штаммов, устойчивых к 14-членным макролидам и азитромицину.

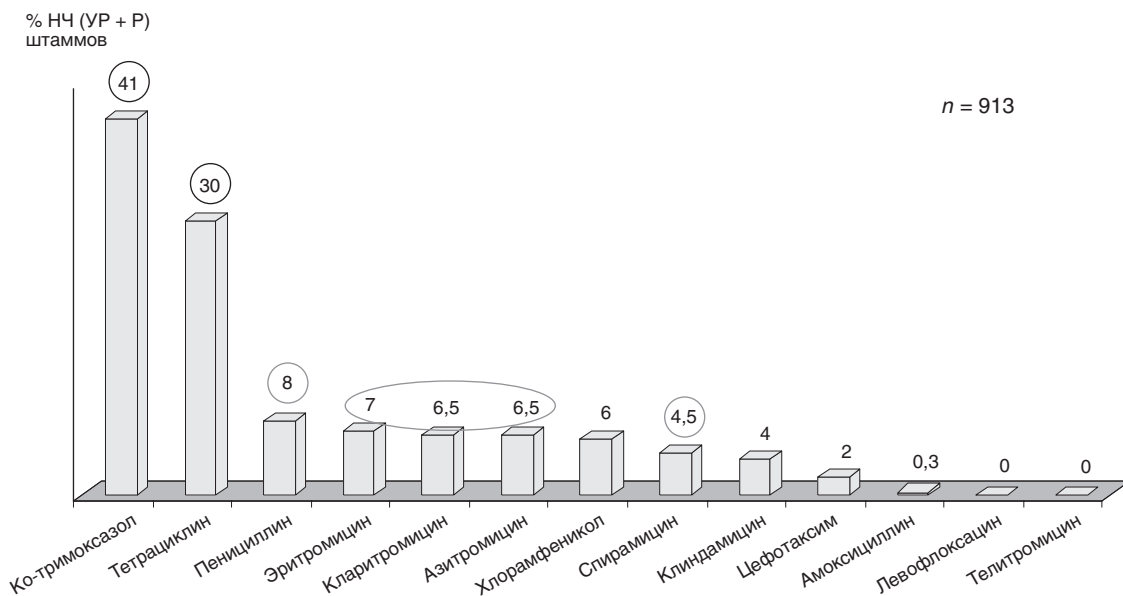
В двух регионах России с высокой частотой выделения *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину (в Уральском и Южном ФО) макролиды обладают преимуществами перед пенициллином по *in vitro* активности, поскольку частота резистентности к ним более чем в 2 раза ниже, чем к пенициллину (см. рис. 5). Аналогичная картина наблюдается в Сибирском ФО, где резистентность к 14- и 15-членным макролидам в 2 раза ниже, чем к пенициллину, а нечувствительные к спирамицину пневмококки практически не встречаются. В Северо-Западном ФО отмечается достаточно высокая частота резистентности *S. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам, но при этом все штаммы сохраняют чувствительность к пенициллину и спирамицину.

В общем, данные по России в целом и по ряду ее отдельных регионов свидетельствуют, что частота устойчивости к спирамицину среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* в 1,5–2 (а иногда и более) раза ниже, чем к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину и азитромицину) (см. рис 2–5) [10, 11].

Еще одним клинически значимым возбудителем внебольничных инфекций дыхательных путей является гемофильная палочка. Для *H. influenzae*, выделенных в нашей стране, характерна значительная распространенность штаммов, нечувствительных к ко-тримоксазолу, при сохранении у 95% штаммов чувствительности к аминопенициллинам. Следует отметить, что у штаммов гемофильной палочки также не описано каких-либо механизмов приобретенной резистентности к макролидам, но, в целом, препараты данного класса обладают умерен-



**Рис. 2.** Антибиотикорезистентность штаммов *S. pyogenes*, выделенных в России [10]. НЧ – нечувствительные, УР и Р – умеренно резистентные и резистентные штаммы соответственно.



**Рис. 3.** Антибиотикорезистентность штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России [11].

ной активностью против *H. influenzae*. Определение чувствительности гемофила к макролидам *in vitro* представляет определенные проблемы, обусловленные как биологическими характеристиками возбудителя, так и физико-химическими особенностями макролидов, поэтому не показано в рутинной практике. Следовательно, при назначении макролидов для лечения инфекций, этиологическим агентом

которых может быть *H. influenzae*, следует ориентироваться на результаты клинических исследований, имеющиеся рекомендации и опыт клинического применения препаратов [3].

**Применение макролидов и селекция антибиотикорезистентных штаммов.** Известно, что распространенность приобретенной резистентности микроорганизмов к различным препаратам в значи-



Рис. 4. Распространенность антибиотикорезистентных штаммов *S. pyogenes* в различных регионах Российской Федерации, % [10].

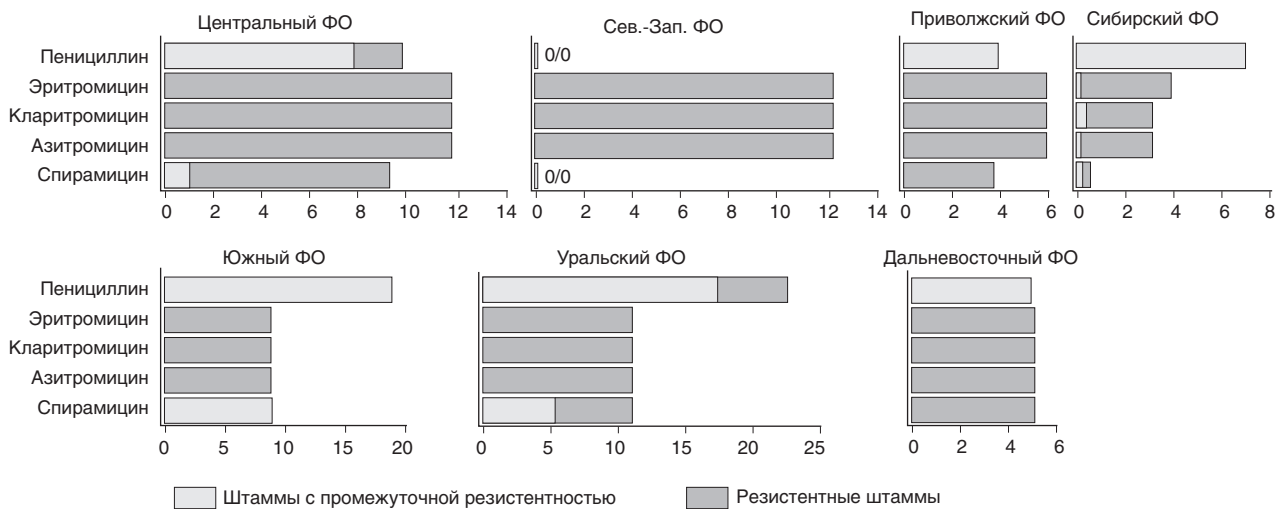


Рис. 5. Распространенность антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах Российской Федерации, % [11].

тельной степени зависит от политики применения и общих показателей потребления АМП в определенной стране или местности. Так, например, в ряде исследований, проведенных как на международном уровне, так и в отдельных странах, было убедительно показано, что уровень резистентности к макролидам у пневмококков и пиогенных стрептококков в определенной степени зависит от потребления макролидов [13, 14]. В то же время продемонстрирована неодинаковая способность различных АМП провоцировать возникновение и распространение антибиотикорезистентности к определенным классам препаратов, что представляет несомненный практический интерес для определения политики

применения антибиотиков, как на локальном, так и на национальном и международном уровнях.

Примечательно, что распространенность резистентности к макролидам у пневмококков и пиогенных стрептококков оказывается ниже в тех странах, где широко применяются макролиды с короткой продолжительностью действия (например, эритромицин и спирамицин), в отличие от стран, преимущественно использующих препараты со средней (кларитромицин, рокситромицин) или большой (азитромицин) продолжительностью действия [15–19]. Более того, показано, что преимущественное использование в странах ЕС кларитромицина сопровождается преобладанием у пневмококков (в 84%

случаев) механизма резистентности к макролидам, связанного с наличием *erm(B)*-гена, обуславливающего MLS<sub>B</sub>-тип резистентности (устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам) [20].

С учетом полученных данных для уменьшения риска селекции резистентных штаммов в широкой амбулаторной практике может оказаться оправданным применение макролидов с короткой продолжительностью действия, из которых несомненными преимуществами с точки зрения фармакокинетики и переносимости обладает спирамицин.

**«Парадокс спирамицина».** В ряде отечественных и зарубежных публикаций, посвященных макролидам, приведены данные об относительной активности спирамицина *in vitro* (в значениях МПК) в сравнении с другими макролидными антибиотиками против различных бактериальных возбудителей [1, 3, 5, 21–23]. Однако эти сведения малоприменимы для прогнозирования его активности *in vivo* и эффективности в клинической практике при лечении различных инфекций. Феномен несоответствия между умеренной активностью спирамицина *in vitro* и его высокой клинической эффективностью был впервые охарактеризован в обзоре С.Р. Smith [25] как «парадокс спирамицина» и широко цитируется в зарубежных и отечественных публикациях [21, 22, 26].

«Парадокс спирамицина» связан с целым рядом уникальных особенностей этого АМП. Прежде всего, несмотря на общий с другими макролидными антибиотиками механизм действия (подавление синтеза белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом), спирамицин, в отличие от 14-членных макролидов, способен связываться не с одним, а сразу с тремя доменами (I–III) указанной субъединицы рибосомы, то есть более прочно, что обеспечивает более длительный антибактериальный эффект [27, 28].

Другими факторами, которые позволяют объяснить высокую эффективность спирамицина при многих заболеваниях, вызванных возбудителями, проявляющими умеренную или даже низкую чувствительность к данному антибиотику *in vitro*, являются:

- создание высоких и длительно сохраняющихся внутри- и внеклеточных концентраций в очаге инфекции [29];

- накопление внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей; депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин поступает в очаг воспаления; кроме того, он усиливает фагоцитарную активность [30];

- ярко выраженный постантибиотический эффект, т. е. сохранение ингибирующего влияния на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления (в этом отношении спирамицин превосходит многие другие макролиды [31]);

- иммуномодулирующий эффект, основанный на способности тормозить образование интерлейкина-2 и стимулировать фагоцитоз [31, 32].

Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo*, суммированы в табл. 1.

### Фармакокинетика спирамицина

По своим фармакокинетическим (ФК) характеристикам спирамицин, в целом, представляет собой «золотую середину» в ряду других макролидов, значительно различающихся по ФК параметрам (табл. 2).

В отличие от эритромицина, спирамицин не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, пища не влияет на его всасывание, что позволяет принимать спирамицин внутрь независимо от приема пищи. Абсорбция спирамицина происходит не только в проксимальных, но и в дистальных отделах ЖКТ.

Биодоступность спирамицина составляет 30–40% (для других макролидов – от 6% у диритромицина и до 50–55% у кларитромицина). Спирамицин в минимальной степени связывается с белками плазмы (18%) по сравнению с другими макролидами (от 30% у диритромицина и до 92% у рокситромицина), в результате чего >80% спирамицина находится в крови в активном состоянии [3]. Кроме того, связывание спирамицина с белками плазмы является непрочным [29], что обеспечивает хорошее проникновение в ткани и является гарантией от лекарственных взаимодействий, обусловленных вытеснением препарата из его связанной с белком формы.

Пиковая концентрация ( $C_{\max}$ ) спирамицина в крови достигается в среднем через 3–4 ч после приема препарата внутрь. Величина  $C_{\max}$  зависит от дозы: при приеме внутрь 1 г спирамицина она составляет 0,39–1,38 (в среднем 0,96) мг/л, а при приеме 2 г – 0,89–3,38 (в среднем 1,65) мг/л [33, 34]. Пиковая концентрация также зависит от способа введения: при внутривенном введении 0,5 г она достигает, в среднем, 2,28 мг/л (от 1,54 до 2,88 мг/л) [34]. Период полувыведения спирамицина составляет 4,5–6,5 ч, а у пожилых людей может увеличиваться до 9 ч. Указанная величина периода полувыведения наряду с продолжительным постантибиотическим эффектом спирамицина в отношении стафилококков и пневмококков (4–9 ч)

Таблица 1. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo* («парадокс спирамицина») [29]

Факторы	Обеспечиваемая эффективность
Высокие тканевые концентрации	Высокий ингибирующий коэффициент – «тканевая концентрация / МПК» Действие на возбудителей с высокой МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные концентрации	«Цидное» действие на внутриклеточных возбудителей
Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	Транспорт в очаги воспаления Усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга Синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	Преимущественно в отношении <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Постантибиотический суб-МПК эффект	Снижение адгезивных свойств стрептококков и стафилококков
Повышение активности в присутствии сыворотки крови	Действие на возбудителей с высокой МПК <i>in vitro</i>
Иммуномодулирующие свойства	Супрессия Т-лимфоцитов, торможение образования интерлейкина-2 и снижение риска аутоиммунных поражений Повышение продукции интерлейкина-6 и регуляция функциональной активности фагоцитов

обеспечивают удобный режим применения препарата 2–3 раза в сутки.

Важным достоинством большинства макролидов, в том числе спирамицина, является их способность хорошо проникать в ткани и создавать высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации, превышающие таковые в крови. Благодаря высокой липофильности спирамицин хорошо проникает во многие ткани и среды организма, что подтверждается относительно большим объемом распределения ( $V_d$ ) препарата, и создает в них концентрации в 4–20 раз выше, чем обнаруживаемые в сыворотке крови (табл. 3).

Спирамицин способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта [35]. Его высокие концентрации, намного превышающие концентрации в крови, определяются как в тканях верхних отделов дыхательных путей – миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках придаточных пазух носа, особенно при их воспалении или гиперплазии (от 10 до 40 мг/л) [29], так и в нижних отделах, включая легочную ткань (нормальную и ателектазированную), бронхиальный секрет, мокроту.

Несомненно, что указанные концентрации в тканях верхних и нижних отделов респираторного тракта значительно превосходят значения МПК спирамицина *in vitro* в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей (тонзиллофарингита, синусита, внебольничной пневмонии).

Примечательно, что период полувыведения спирамицина из ткани легких составляет 36 ч (для эритромицина – всего 4,9 ч) [36]. При сравнении

концентраций спирамицина в легочной ткани в интервале от 1 до 10 ч после приема отмечается нарастание уровня препарата, и даже через 10 суток (240 ч) после приема спирамицина в ткани легких все еще определяются его концентрации на уровне 1,5 мг/кг [5].

Высокие и стабильные концентрации спирамицина в дыхательных путях во многом обусловлены его благоприятной тканевой фармакокинетикой. Спирамицин хорошо проникает в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая концентрации, значительно превышающие таковые, определяемые в сыворотке крови и слизистой бронхов. Концентрации спирамицина внутри клеток, в особенности фагоцитарных (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), превышают концентрации во внеклеточной среде и сыворотке крови в 20–30 раз [30]. Интересны данные о ФК параметрах –  $C_{max}$ , ПФК и  $T_{1/2}$  спирамицина в дыхательных путях и относительноном проникновении препарата в альвеолярную жидкость и альвеолярные макрофаги, которые достоверно отражают высокое накопление и длительное сохранение антибиотика в этих структурах (табл. 4) [37].

С повышением дозы спирамицина имеет место пропорциональное увеличение внутриклеточных концентраций препарата. При этом важно, что внутриклеточный спирамицин не подвергается клеточному метаболизму и находится в клетках в активном состоянии [36]. Показательна динамика внутриклеточных концентраций спирамицина в сравнении с эритромицином. Через 3 ч после введения уровень

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры спирамицина и других макролидов ([3, 21] в модификации)

Параметры	Эритромицин	Кларитромицин	Рокситромицин	Диритромицин	Азитромицин	Спирамицин	Джозамицин	Мидекамицин
Стабильность в кислой среде (при pH <7)	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая
Влияние пищи на всасывание	↓	Нет	Слабое	↑	Слабое	Нет	Нет	Слабое
Биодоступность, %	30–65	50–55	50	6–14	40	30–40	Нет данных	30–40
Максимальная (пиковая) концентрация в сыворотке крови (C <sub>max</sub> ), мг/л	1,9–3,8	1,7–1,8	5,4–10,8	0,1–0,5	0,4	0,39–3,38	2,4–3,0	1,3–3,0
Время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови (T <sub>max</sub> ), ч	6	2–3	2	4–5	2,5–3	3–4	1–2	0,75–1
Период полувыведения (T <sub>1/2</sub> ), ч	1,5–2,5	3–7	10–12	30–44	55	4,5–6,5*	0,9–2**	0,88
Кратность приема	4	2	1–2	1	1	2–3	2–3	3
Связывание с белками плазмы, %	74	70	96	30	50	18	15	47
Объем распределения (Vd), л	0,9 л/кг	200–300	Нет данных	800	31 л/кг	383–400	~300	Нет данных
Соотношение концентраций «ткань / сыворотка крови»	0,25–3,2	3–30 300***	<1	1,7–40	2–300 950***	4–20	0,3–7,5 до 28***	1,5–6,5
Аккумуляция в нейтрофилах и макрофагах (соотношение концентраций «клетка / внеклеточное пространство»)	2–40	~ 12	14–60	~ 80	40–>500	20–30	13–20	Нет данных

**Примечание:**

\* – у пожилых пациентов увеличивается до 9,8 ч;

\*\* – у пожилых пациентов увеличивается до 3,5 ч, значительно удлиняется у пациентов с циррозом печени;

\*\*\* – только в ткани миндалин

спирамицина в альвеолярных макрофагах и нейтрофилах был ниже, чем эритромицина. Однако через 24 ч после введения концентрация спирамицина в них достигала очень высокого уровня – около 20 мг/л и сохранялась стабильной через 48 ч после введения, в то время как эритромицин в фагоцитах уже не определялся. Наличие спирамицина в фагоцитарных клетках определялось и через 7 дней после введения препарата. В итоге период полувыведения спирамицина из альвеолярных макрофагов составил 69 ч, а из нейтрофилов – 30 ч, в то время как для эритромицина он в обоих случаях составил 4,2 ч [36].

О высокой активности спирамицина против ведущих возбудителей инфекций дыхательных путей, таких как БГСА, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, можно судить на основании величины терапевтического индекса, который определяют как отношение концентрации препарата в очаге инфекции к МПК антибиотика для возбудителя инфекции. Обобщенные данные о терапевтическом индексе спирамицина в отношении основных респираторных патогенов представлены на рис. 6 [37].

Кроме того, при курсовом приеме спирамицина создаются терапевтические концентрации его в слюне, деснах, альвеолярных отростках и слюнных железах. Высокие уровни спирамицина, превосходящие его концентрации в крови, создаются в мышцах и костях, в почках, селезенке и печени, в воспалительном секрете, экссудате при ожогах. Высокие концентрации отмечаются в предстательной железе, органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, мио-



Таблица 3. Концентрации спирамицина в тканях и средах организма после приема его внутрь [5]

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

Таблица 4. Фармакокинетика спирамицина (2 г внутрь) в дыхательных путях [37]

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

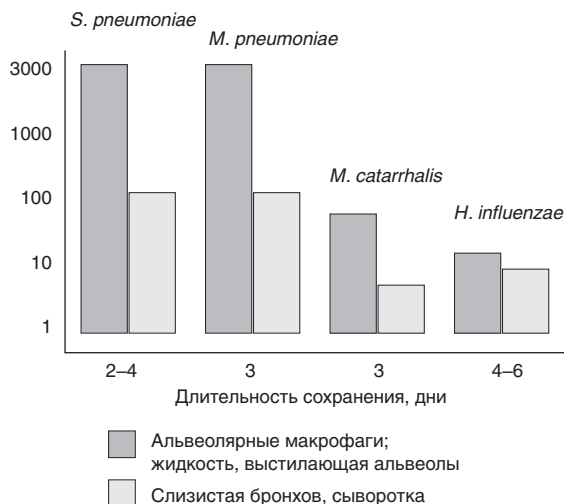


Рис. 6. Терапевтический индекс спирамицина в отношении респираторных патогенов [37]

метрий), слизистых наружных половых органов (табл. 5) [38]. Как и другие макролиды, спирамицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, даже при воспалении мозговых оболочек.

Исследование ФК спирамицина при беременности показало, что препарат обнаруживается в высоких концентрациях в плаценте и амниотической жидкости, при отсутствии каких-либо неблагоприятных воздействий препарата на течение беременности, состояние плода и новорожденного ребенка, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [39, 40]. Особенностью спирамицина также является его способность проникать в грудное молоко.

Приведенные выше фармакодинамические и фармакокинетические особенности спирамицина служат обоснованием возможности его клинического применения при инфекциях дыхательных путей, орофарингеальных инфекциях, бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей, урогенитальном хламидиозе и ряде других инфекций, вызванных «типичными» и «атипичными» бактериями и некоторыми простейшими, в том числе у беременных женщин.

Основным экскретирующим органом для спирамицина является печень. Выведение осуществ-

Таблица 5. Концентрации спирамицина в тканях репродуктивных органов у женщин [38]

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 по 3 дозы спирамицина (по 6 млн МЕ) внутрь. Последняя доза принималась за 4–9 ч до операции, при которой получали биоптаты тканей для определения в них концентрации антибиотика.

ляется преимущественно через билиарную систему (уровень препарата в желчи примерно в 40 раз превышает его концентрации в сыворотке) и далее со стулом. Часть антибиотика может подвергаться повторной реабсорбции из кишечника. С мочой экскретируется только около 5–15% спирамицина [5]. В отличие от кларитромицина и рокситромицина, дозы которых должны корректироваться при нарушении функции почек (при снижении клиренса креатинина менее 30 и 15 мл/мин соответственно), при применении спирамицина у пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Спирамицин подвергается лишь незначительному метаболизму в печени. При этом вероятность возникновения токсических проявлений со стороны печени крайне мала, так как, в отличие от 14-членных макролидов, 16-членные (в частности спирамицин) метаболизируются без образования нитрозоалкановых форм, обладающих гепатотоксичностью [41]. Таким образом, спирамицин обладает преимуществами с точки зрения безопасности перед 14-членными макролидами даже у пациентов с печеночной недостаточностью, и осторожность при его применении следует соблюдать только у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

**Лекарственные взаимодействия**

Метаболизуясь в печени, спирамицин не влияет на активность ферментной системы цитохрома P450, поэтому при его применении отсутствует риск лекарственных взаимодействий, характерных, прежде всего, для 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина и др.). Таким образом, спирамицин может без риска назначаться пациентам с сопутствующими заболеваниями, получающим лечение теofilлином, карбамазе-

пином, циклоспорином, бромкриптином, дизопирамидом, цизапридом и другими препаратами, которые метаболизируются при участии цитохрома P450. Спирамицин не влияет на ФК дигоксина, варфарина, кортикостероидов и оральных контрацептивов [42]. Для спирамицина описаны только лекарственные взаимодействия с препаратами, содержащими дигидрированные алкалоиды спорыньи (выраженная вазоконстрикция при совместном применении), а также в комбинации с леводопой и карбидопой (увеличение периода полувыведения леводопы) [43, 44]. Таким образом, спирамицин является наиболее безопасным среди макролидов с точки зрения минимального риска возникновения лекарственных взаимодействий.

**Безопасность и переносимость спирамицина**

По профилю безопасности спирамицин превосходит эритромицин и ряд других 14-членных макролидов: частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) эритромицина – около 20–30%, кларитромицина – 15–30%, не уступая азитромицину и джозамицину (частота НЛР – около 10%) (табл. 6).

Наиболее частыми нежелательными реакциями макролидов, которые отмечаются у 15–20% пациентов при лечении эритромицином, и примерно у 5% больных на фоне терапии другими макролидами, являются нарушения со стороны ЖКТ, проявляющиеся болями и неприятными ощущениями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, диареей, редко – изменениями вкуса. Диарея в основном связана с прокинетическим эффектом (способностью стимулировать моторику ЖКТ), наиболее выраженным у эритромицина и в меньшей степени у других 14-членных макролидов.

Спирамицин не обладает прокинетической активностью и значительно реже вызывает НЛР со стороны ЖКТ, а также проявления гепатотоксичности [41]. Диспептические и диспепсические расстройства имеют, как правило, слабый и временный характер. При приеме спирамицина описаны единичные случаи развития холестатического гепатита и умеренного повышения активности трансаминаз, в то время как при применении ряда других макролидов (прежде всего эритромицина и кларитромицина) эти нарушения встречаются более часто.

При внутривенном введении эритромицина или кларитромицина изредка отмечаются нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, нарушения слуха). К редким НЛР макролидов относится и

Таблица 6. Частота НЛР при назначении макролидов (цитируется по [3])

Препарат	Частота НЛР, %	Ссылка
Эритромицин	21–32	Hopkins (1991)
Кларитромицин	16–29	Craft, Siepman (1993)
Рокситромицин	15	Norrby (1995)
Азитромицин	9	Treadway, Pontani (1996)
Спирамицин	10	Gendrel и соавт. (1997)
Джозамицин	8–13	Fraschini (1990), Straneo, Scarpazza (1990)

кардиотоксическое действие – удлинение интервала  $QT$  на ЭКГ, мерцание и трепетание желудочков, которые также описаны после внутривенного введения эритромицина. Для спирамицина указанные проявления нейро- и кардиотоксичности не характерны.

При применении спирамицина иногда отмечаются парестезии и гипестезии конечностей и периоральной области, онемение кончика языка и пальцев рук, причем чаще у женщин; как правило, эти НЛР не требуют прекращения терапии препаратом [45]. В некоторых случаях может наблюдаться слабая транзиторная неспецифическая эритема [46]. Истинно аллергические реакции на спирамицин в виде сыпей, васкулитов, эозинофилии, тромбоцитопении возникают очень редко.

По данным многоцентрового исследования спирамицина в России, общая частота развития нежелательных реакций составила 10,1%. Наиболее часто отмечалось онемение кончика языка и пальцев рук – у 2,9% больных. Кожный зуд наблюдался 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 [47].

**Безопасность спирамицина при применении у беременных женщин.** Особое значение имеет доказанная более чем 50-летним опытом клинического применения безопасность терапии спирамицином инфекций на любых сроках беременности. Одной из самых обширных баз данных по безопасности макролидов у беременных, включая спирамицин, является Венгерская наблюдательная система по врожденным аномалиям развития (HCCSCA) [48]. При анализе данных HCCSCA в исследовании типа «случай-контроль» у женщин, получавших терапию эритромицином, спирамицином, рокситромицином, олеандомицином или джозамицином во время беременности, не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при применении всех указанных макролидов, за исключением олеандомицина, который приводил к трехкратному повышению риска рождения незрелого плода [48, 49].

При применении эритромицина на любых сроках беременности была отмечена тенденция к повышению риска возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (отношение шансов – ОШ = 1,6; 95% доверительный интервал – ДИ = 1,1–2,4), но вследствие малого числа зарегистрированных случаев терапии эритромицином на ранних сроках беременности, данный показатель оказался статистически незначимым [48].

Опубликованные в 2005 г. результаты повторного исследования потенциальной тератогенности эритромицина потребовали серьезного пересмотра существовавших ранее представлений о безопасности различных макролидов во время беременности [50]. Эритромицин использовался в клинической практике более 60 лет и рассматривался как один из наиболее хорошо изученных и безопасных антибиотиков, в том числе и у беременных женщин. Однако, при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) за период с июля 1995 г. по конец 2002 г. (677 028 детей, 666 046 родов), оказалось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3 546 детей), отмечался повышенный риск возникновения врожденных аномалий развития (ОШ = 1,24; 95% ДИ = 1,01–1,51). Увеличение риска было обусловлено повышением частоты возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (ОШ = 1,92; 95% ДИ = 1,37–2,68). Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности (относительный риск – ОР = 3,0; 95% ДИ = 1,1–8,5) [50].

Тератогенное действие эритромицина предположительно связано с воздействием его на специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, кодируемые геном человека hERG (human ether a-go-go related gene), которые играют важную роль в регуляции сердечного ритма в периоде раннего эмбриогенеза, ещё до того, как завершены процессы иннервации в сердце (на 5–9-й неделе беременности). В исследованиях *in vitro* показано, что среди

макролидов наиболее выраженной способностью воздействия на ИКг-каналы обладают кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин и олеандомицин. Подобные эффекты не описаны у спирамицина и азитромицина [51].

### Показания к назначению спирамицина в клинической практике

Спирамицин применяется в клинической практике 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 применяется для санации носителей менингококка и назначается профилактически после контакта с больным менингококковым менингитом. Кроме того, спирамицин используется для профилактики ревматизма у пациентов с аллергией на пенициллин и для лечения бактерионосительства возбудителей коклюша и дифтерии [1].

За более чем 50-летний период использования в клинической практике спирамицин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антибиотик при применении у различных категорий пациентов, в том числе у детей, беременных женщин, пожилых пациентов. Клиническая эффективность и безопасность препарата подтверждена в многочисленных сравнительных и несравнительных исследованиях при различных инфекциях.

Учитывая высокую безопасность спирамицина, существует очень мало противопоказаний к его назначению [43], а именно: гиперчувствительность к спирамицину, что встречается крайне редко; детский возраст (только для в/в лекарственной формы); кормление грудью. С осторожностью следует назначать спирамицин пациентам с обструкцией желчных протоков или печеночной недостаточностью.

### Опыт применения спирамицина при различных инфекциях

Общеизвестно, что наиболее частыми в структуре инфекционной патологии человека являются острые инфекции дыхательных путей, начиная от банальной «простуды» (ОРЗ, ОРВИ) и заканчивая случаями внебольничной пневмонии. Эти же нозологии являются основной причиной обращений пациентов за медицинской помощью и назначения АМП, среди которых макролиды должны занимать далеко не последнее место.

Переоценке роли макролидов при инфекциях дыхательных путей также способствовало накопление информации о роли бактериальных возбудителей, в том числе «атипичных», при острых

респираторных заболеваниях, острым бронхите и ларинготрахеите, которые традиционно считались инфекциями исключительно вирусной природы. Оказалось, что частота инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, при острых респираторных инфекциях составляет, в среднем, до 10% во внеэпидемический период и может достигать 25–50% во время эпидемических вспышек [52]. Кроме того, показано, что при сохранении кашля более 10–14 дней при ОРЗ у взрослых пациентов частота выделения *Bordetella pertussis* достигает 10–20% [53]. Хотя подобные инфекции не являются жизнеугрожающими, тем не менее, они вызывают значительный дискомфорт у пациентов, а также приводят к существенным экономическим потерям, связанным с пребыванием пациентов на больничном листе. Несомненно, препаратами выбора при лечении инфекций дыхательных путей, предположительно вызванных *B. pertussis* и «атипичными» возбудителями (хламидиями и микоплазмами), являются макролиды.

Высокая эффективность макролидов, не уступающая таковой бета-лактамов, при инфекциях дыхательных путей определяется несколькими факторами [54]:

- активностью в отношении ключевых возбудителей, как «типичных», так и «атипичных»;
- оптимальными ФК параметрами;
- отсутствием перекрестной аллергии с бета-лактамами и благоприятным профилем безопасности и переносимости у всех групп пациентов;
- наличием уникальных неантимикробных эффектов (противовоспалительного, иммуномодулирующего).

**Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов.** В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании эффективности и безопасности спирамицина (по 3 млн ЕД 2 раза в сутки в течение 7 дней) и амоксициллина (по 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней) при лечении острых внебольничных инфекций верхних дыхательных путей у взрослых пациентов была отмечена эквивалентная эффективность и переносимость обоих АМП [55]. Клиническая эффективность терапии составила 88,9% в группе спирамицина и 83,3% в группе амоксициллина, нежелательные явления отмечены у 2 и у 1 пациентов соответственно.

В клинических исследованиях у пациентов (взрослых и детей) с острым стрептококковым тонзиллофарингитом спирамицин показал равную клиническую и микробиологическую эффективность, а также аналогичную или лучшую переносимость (по частоте НЛР) и комплаентность пациентов при применении 8-, 7- и 5-дневных курсов, по

сравнению с феноксиметилпенициллином, назначавшемся в течение 10, 7 и 7 дней соответственно [56–58]. Примечательно, что в двух из этих исследований [56–58] клиническая и микробиологическая эффективность спирамицина была несколько ниже (различия недостоверны) на момент окончания лечения. Однако при контрольном обследовании пациентов через 2 или 4 недели после завершения терапии оказалось, что по клинической и микробиологической эффективности спирамицин не только не уступает, но даже превосходит препарат сравнения, так как в группах пациентов, получавших лечение феноксиметилпенициллином, отмечались случаи рецидивов или реинфекции БГСА.

Эффективность и безопасность применения спирамицина при тонзиллофарингитах сравнивалась не только с феноксиметилпенициллином, но и с эритромицином. В одном из исследований были показаны достоверные преимущества спирамицина как по эффективности (97,9% vs 82,7%), так и по безопасности (4% vs 14% НЛР) [59], в другом – одинаковая клиническая эффективность (>90%) и достоверные преимущества спирамицина по частоте возникновения НЛР (3% vs 21%) [60]. Еще в одном исследовании назначение спирамицина в дозе 1,5 млн МЕ 3 раза в сутки в течение 3 дней приводило к положительному эффекту в 91% случаев, что было несколько выше, чем при применении эритромицина в течение 5 дней [61].

В то же время следует помнить, что на сегодняшний день стандартным режимом лечения стрептококкового тонзиллофарингита является назначение 10-дневного курса терапии для всех рекомендованных препаратов, кроме азитромицина и дюрантных форм пенициллина [62]. Таким образом, 10-дневный курс спирамицина может рассматриваться как эффективная и безопасная альтернатива препаратам пенициллинового ряда и другим макролидам при лечении стрептококкового тонзиллофарингита, особенно у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин. Несмотря на то что имеющиеся преимущества спирамицина по сравнению с 14- и 15-членными макролидами по активности против БГСА с М-фенотипом резистентности к макролидам не нашли отражения в проведенных клинических исследованиях, применение спирамицина, особенно в регионах с высокой распространенностью данного механизма устойчивости БГСА, обеспечивает дополнительные гарантии эрадикации возбудителя.

В отечественной и зарубежной литературе также встречаются сообщения о достаточно высокой эффективности спирамицина при остром среднем отите [63], бактериальном синусите [64, 65],

различной инфекционной патологии ЛОР-органов [66], сравнимой с таковой амоксициллина/клавуланата [63], доксициклина [64] и аминопенициллинов [65] и заметно превосходящей эффективность эритромицина и ко-тримоксазола [65]. Принимая во внимание относительно небольшое число пациентов, получавших спирамицин в перечисленных исследованиях (от 20 до 69 больных), необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки эффективности и безопасности спирамицина при указанных нозологиях.

**Инфекции нижних отделов дыхательных путей.** В двух рандомизированных клинических исследованиях, включавших почти 200 пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП) и обострениями хронического бронхита, была показана сопоставимая эффективность спирамицина и кларитромицина [67, 68]. Кроме того, эффективность спирамицина у пациентов с обострениями хронического бронхита подтверждается успешным опытом его применения при данной нозологии в ряде российских [69, 70] и зарубежных центров [71]. Однако в принятые на сегодняшний день в России рекомендации по ведению пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ [72] включены только два макролида – кларитромицин и азитромицин (как наиболее активные *in vitro* против гемофильной палочки). В то же время результаты клинических исследований позволяют предположить, что клиническая эффективность спирамицина у пациентов с инфекционными обострениями ХОБЛ может быть выше прогнозируемой на основании данных *in vitro* («парадокс спирамицина»). Соответственно необходимы дальнейшие исследования для определения места спирамицина в лечении инфекционных обострений ХОБЛ.

Одним из основных показаний для применения спирамицина в клинической практике является лечение внебольничной пневмонии. Современные клинические руководства по ведению пациентов с ВП в качестве «базовых» АМП при данной нозологии рекомендуют бета-лактамы, макролиды и респираторные *фторхинолоны* (ФХ). При этом до настоящего времени не удалось доказать преимуществ какого-либо из этих трех классов АМП, за исключением случаев легионеллезной ВП, когда бета-лактамы достоверно уступают по эффективности макролидам и респираторным ФХ [73, 74].

При ВП макролиды могут применяться в виде монотерапии (при легкой форме у пациентов без факторов риска) или в комбинации с бета-лактамами. Считается оправданным раннее назначение макролидов, в том числе в сочетании с бета-лактамами, особенно у госпитализированных пациентов

[75–77], которое рекомендуется всеми современными руководствами, в том числе и российским Пособием для врачей 2005 г. [78]. Показано, что макролиды при раннем совместном назначении с бета-лактамами приводят к достоверному уменьшению длительности пребывания пациентов в стационаре (в среднем на 2,5 дня), чем при монотерапии бета-лактамами или при позднем назначении макролидов [79].

Таким образом, современные рекомендации предусматривают использование макролидов для терапии ВП в амбулаторных условиях и у госпитализированных пациентов, как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на ВП, вызванную «атипичными» микроорганизмами (микоплазмами, хламидиями) и при легионеллезной пневмонии. Предпочтение следует отдавать макролидам с улучшенными ФК характеристиками (klarитромицин, азитромицин, спирамицин).

Согласно приведенным рекомендациям спирамицин, как в виде пероральной, так и внутривенной лекарственной формы, включен (наряду с эритромицином, klarитромицином и азитромицином) в перечень макролидов для лечения ВП. Несомненно, причиной подобного решения, наряду с высокой активностью спирамицина против ключевых возбудителей ВП, благоприятными ФК параметрами и прекрасным профилем безопасности, послужили результаты клинического опыта применения спирамицина в различных лечебных центрах России (табл. 7).

Данные проведенных исследований были обобщены и представлены на VI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в 1997 г.

[47] и в обзоре литературы по спирамицину [80]. На основании обобщенных данных по 367 пациентам клиническая эффективность спирамицина при лечении ВП составила 90–100%, микробиологическая эффективность (эрадикация возбудителя) – 82–93%, частота НЛР (легкой и средней степени тяжести) – 10% [80]. Результаты лечения ВП спирамицином врачи оценили как хорошие (90% случаев) и удовлетворительные (5,7%), неудовлетворительными результаты были признаны только в 4,3% случаев [47].

Эффективность спирамицина при ВП в реальной клинической практике в нашей стране была также изучена в фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном на базе амбулаторно-поликлинических учреждений С.-Петербурга. Эффективность монотерапии спирамицином составила 82,8%, что было эквивалентно применению аминопенициллинов [81].

Приведенные данные согласуются с результатами зарубежных исследований спирамицина при ВП, из которых наибольший интерес представляют результаты работы L. Jeannin с соавт. [82]. В исследование эффективности и безопасности спирамицина у 188 взрослых пациентов вошли 39 больных с неэффективностью предшествующей АБТ. Спирамицин применяли в амбулаторных условиях по 1 г 2 раза в день внутрь в течение 10 дней. В итоге излечения удалось добиться у 83% пациентов, улучшения – у 14%, клиническая неэффективность была отмечена только в 3% случаев.

Наиболее высокую эффективность спирамицин проявляет при пневмонии, вызванной внутриклеточными патогенами. При микоплазменной и хламидийной пневмониях спирамицин приводил к излечению 100% пациентов, при легионеллезной –

Таблица 7. Опыт применения спирамицина при ВП у взрослых пациентов в России

Автор, название	Источник
Страчунский Л.С. с соавт. Спирамицин (Ровамицин) – макролидный антибиотик для пероральной терапии внебольничных пневмоний	Клин. мед. 1995; 2:45-8
Страчунский Л.С. с соавт. Ровамицин (Спирамицин) – макролидный антибиотик для внутривенного введения: опыт лечения пневмонии	Тер. архив. 1995; 3:1-4
Синопальников А.И. с соавт. Ровамицин в лечении пневмоний	Пульмонология. 1995; 3:92-4
Гельтцер Б.И. с соавт. Макролидный антибиотик ровамицин при лечении пневмоний	Тер. архив. 1996; 12:22-5
Ноников В.Е. с соавт. Применение ровамицина при лечении бронхо-легочных инфекций	Клин. фармакология и терапия. 1995; 4(1):18-21
Алексян А.А. с соавт. Эффективность макролидного антибиотика ровамицина при лечении острой пневмонии	Тер. архив. 1997; 1:60-1

92,3% [83]. В другом исследовании 10 пациентам с легионеллезной пневмонией тяжелого течения, находившимся в ОРИТ, спирамицин назначался в дозе 3 млн МЕ 3 раза в сутки внутривенно в течение 8 дней с последующим приемом внутрь в той же дозе. При этом у 7 пациентов на фоне терапии было отмечено выздоровление, а у оставшихся 3 наступил летальный исход в связи с тяжелой сопутствующей патологией. При исследовании аутопсийного материала легионеллы в легких этих пациентов не обнаруживались [84].

Таким образом, результаты клинических исследований и имеющийся опыт клинического применения позволяют рассматривать спирамицин как эффективный и безопасный макролид для лечения взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

**Урогенитальные инфекции.** Учитывая высокую активность спирамицина в отношении атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм, уреаплазм и др.) и высокие концентрации препарата в органах репродуктивной системы, большой интерес представляет его применение при урогенитальных инфекциях.

В контролируемых исследованиях при хламидийных цервицитах выявлено, что применение спирамицина по 1 г два раза в день в течение 14 дней не уступает по эффективности доксициклину [45].

Имеются данные о положительном эффекте спирамицина у 64% мужчин с негонорейными уретритами, в том числе вызванными *Chlamydia trachomatis*, многие из которых не поддавались лечению тетрациклином [85]. В отечественной литературе есть данные о лечении спирамицином по 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней 50 пациентов с неосложненным урогенитальным хламидиозом. В результате проведенного лечения излечение было отмечено у 47 пациентов [86].

Отечественными исследователями была показана высокая эффективность спирамицина также при лечении урогенитального хламидиоза у небеременных женщин в возрасте от 16 до 39 лет, включая случаи неэффективного лечения другими антибиотиками, в частности азитромицином, мидекамицином и доксициклином. В данном исследовании спирамицин применяли по 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней. Если после завершения курса лечения выделяли хламидии, то назначали повторный курс спирамицина по той же схеме. После начального курса терапии эрадикация хламидий имела место в 88% случаев, а после повторных курсов лечения излечения удалось добиться у 96% женщин [87].

Кроме того, продемонстрирована высокая эффективность спирамицина при лечении беременных с урогенитальными воспалительными заболеваниями хламидийной и микоплазменной этиологии: применение препарата по 3 млн ЕД 2–3 раза в сутки в течение 10 дней привело к уменьшению частоты осложнений беременности, преждевременных родов, при этом излеченность достигала 92,8% [88].

**Токсоплазмоз.** Спирамицин является одним из немногих антимикробных препаратов, которые могут быть использованы при токсоплазмозе во время беременности. Основанием для такой терапии является тот факт, что спирамицин накапливается в плаценте в концентрации, в 5 раз превышающей его концентрацию в крови, что позволяет достичь эрадикации возбудителя [89]. Кроме того, спирамицин отличается доказанной безопасностью применения в период беременности, а его эффективность подтверждена как на моделях токсоплазмоза у животных, так и результатами исследований у беременных женщин.

Спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, примененным для лечения токсоплазмоза у беременных [90]. Назначение его внутрь по 6–9 млн МЕ в сутки в виде двух 3-недельных курсов с интервалом в две недели значительно снизило риск внутриутробной инфекции. По современным рекомендациям, при токсоплазмозе у беременных спирамицин должен применяться по 3 млн МЕ 3 раза в день на протяжении всей беременности. При этом вероятность инфицирования плода снижается на 60% [91]. При тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите), а также в случае инфицирования плода его необходимо использовать в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином.

**Другие инфекции у взрослых.** Спирамицин отличается высокой эффективностью при лечении инфекций кожи и мягких тканей, вызванных чувствительными к нему возбудителями (стафилококками и стрептококками). Кроме того, он широко применяется для профилактики и лечения инфекций в стоматологии. При периодонтите спирамицин более эффективен чем эритромицин и тетрациклин [92], его применение сопровождается довольно быстрым уменьшением толщины и массы зубного налета, глубины десневых карманов и объема десневой жидкости [93]. Эффективность спирамицина при орогенитальных инфекциях повышается при сочетании его с метронидазолом. Эту комбинацию целесообразно использовать профилактически при лицевых переломах и ранах, а также перед стоматологическими операциями.

Спирамицин является единственным из макролидов, эффективность которого доказана при кишечном криптоспориidioзе, вызываемом простейшими из рода *Cryptosporidium*. Применение спирамицина по 9 млн МЕ в день внутрь от одной до нескольких недель приводит к значительному улучшению состояния больных и эрадикации ооцист криптоспоридий [94].

**Опыт применения спирамицина для лечения инфекций у детей.** Пероральный спирамицин может с успехом применяться не только для лечения взрослых пациентов, но и в терапии аналогичных форм инфекционной патологии у детей. Отмечена высокая эффективность применения спирамицина при кожных инфекциях, таких как инфицированная экзема и стафилококковая пузырьчатка у детей, в 100% случаев [95].

Отечественными авторами продемонстрирована высокая эффективность (92,5–100%), безопасность и хорошая переносимость спирамицина при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (отит, синусит, тонзиллофарингит, бронхит, пневмония) у детей разных возрастных групп (от 6 мес. до 15 лет), в том числе имеющих различную сопутствующую патологию [96–100].

Учитывая основной спектр респираторных патогенов у детей указанных возрастных групп, включающий не только «типичных», но и «атипичных» возбудителей в большом проценте случаев (в частности *M. pneumoniae*), применение макролидов в качестве препаратов «первой линии» терапии является вполне обоснованным.

Аналогичные данные были получены в исследовании французских авторов, которые с успехом применяли спирамицин для лечения 104 детей с ВП в возрасте от 18 мес. до 13 лет. При этом микоплазменная этиология была установлена в 40% случаев заболевания [101].

В другом сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании у детей с ВП была установлена равная клиническая и микробиологическая эффективность терапии спирамицином и цефуроксимом аксетилом [102].

Высокая эффективность (88,3%) и хорошая переносимость спирамицина также показана при лечении урогенитального хламидиоза у девочек в возрасте до 12 лет [103].

При криптоспориidioзе у новорожденных без иммунодефицита спирамицин также быстрее, в сравнении с плацебо, приводит к устранению диареи и прекращению выделения ооцист со стулом [104].

## Перспективные области применения спирамицина в клинической практике

На настоящий момент имеется ряд публикаций по эффективности применения спирамицина в схемах эрадикации *H. pylori* и у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы для предотвращения значимых кардиоваскулярных событий, однако пока эти показания не зарегистрированы, и подтверждение эффективности спирамицина при данных нозологических формах требует проведения дальнейших крупномасштабных клинических исследований.

**Эрадикация *Helicobacter pylori*.** Международные руководства по лечению язвенной болезни в качестве АМП для эрадикации *H. pylori* рекомендуют использование амоксициллина, кларитромицина и метронидазола в качестве препаратов I ряда и тетрациклина, солей висмута и фуразолидона в качестве препаратов II ряда. Однако появляется все больше данных о том, что до 30% *H. pylori* могут оказаться резистентными к метронидазолу. Кроме того, некоторые пациенты не соблюдают рекомендованные режимы применения метронидазола и кларитромицина в связи с относительно высокой частотой диспепсических явлений, а назначение амоксициллина невозможно у пациентов с реакциями гиперчувствительности немедленного типа на пенициллин.

В нескольких исследованиях у взрослых пациентов и детей была показана высокая эффективность спирамицина при эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью: заживление язвы – в 89–91%, доказанная эрадикация – в 91–95% случаев. По этим параметрам спирамицин не уступал препаратам сравнения – амоксициллину и окситетрациклину [105–108]. Таким образом, применение спирамицина в схемах эрадикации *H. pylori* может оказаться перспективным направлением его использования в терапевтической практике и требует проведения дальнейших исследований в этой области.

## Снижение риска кардиоваскулярных событий и рестенозирования коронарных шунтов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

По данным ряда исследований, в возникновении атеросклероза и острого коронарного синдрома не исключается роль инфекционных агентов, в частности *S. pneumoniae*. На основании данной гипотезы в клинических исследованиях изучалось влияние различных АМП на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии у больных с атеросклерозом.

В рандомизированном клиническом исследовании было изучено влияние спирамицина на часто-



ту возникновения значимых кардиоваскулярных событий в течение 4-летнего периода наблюдения [109]. Пациенты (n=109) с нестабильной стенокардией были рандомизированы в три группы лечения: контрольная группа получала стандартную терапию стенокардии, а в двух других пациенты получали спирамицин по 4,5 млн МЕ в сутки в/в в течение 12 дней (группа 2) или ступенчатую терапию спирамицином по 4,5 млн МЕ в сутки в/в в течение 12 дней, а затем по 6 млн МЕ в сутки внутрь в течение 12 дней (группа 3). Оказалось, что частота нестабильной стенокардии спустя 6 мес. после лечения была достоверно ниже в группах лечения спирамицином по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и достоверно ниже в группе 3 (24-дневная ступенчатая терапия спирамицином) по сравнению с группой 2 (12-дневная терапия спирамицином в/в) ( $p < 0,0001$ ). Частота возникновения нефатального инфаркта миокарда через 6 мес. и частота обращений по поводу нестабильной стенокардии на протяжении 4 лет наблюдения были достоверно ниже ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,001$  соответственно) в группах пациентов, получавших спирамицин, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было выявлено, что применение спирамицина приводило к достоверному снижению исходно повышенных уровней маркеров воспаления в сыворотке крови (СРБ и фибриногена) через 3 мес. после лечения [109].

Имеются данные о том, что у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства с использованием непокрытых металлических стентов, длительное профилактическое применение спирамицина (3 млн МЕ 1 раз в сутки в течение 6 нед в послеоперационном периоде) в дополнение к стандартной терапии комбинацией аспирина с клопидогрелем приводило к достоверному уменьшению частоты рестенозирования (14,3% vs 6,4%;  $p < 0,001$ ; 4,8% vs 3,2%  $p < 0,01$ ) через 6 и 12 мес. после операции соответственно [110]. Несомненно, что данные о благоприятном влиянии спирамицина на

состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИБС заслуживают дальнейшего изучения.

### Формы выпуска и дозировка

Оригинальный препарат спирамицина зарегистрирован и применяется в Российской Федерации с 1994 г. под торговой маркой Ровамицин® (компания Sanofi-Aventis, Франция). Основными формами выпуска являются:

- таблетки, покрытые оболочкой, по 1,5 млн МЕ (0,5 г) и 3 млн МЕ (1 г);
- лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения по 1,5 млн МЕ (0,5 г) во флаконах.

Для приема внутрь у взрослых спирамицин назначают по 6–9 млн МЕ (2–3 г) в день в 2–3 приема, внутривенно – по 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% раствора глюкозы. Инфузия осуществляется медленно – в течение 1 ч.

Детям спирамицин назначается только внутрь: при массе тела более 20 кг – по 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела в день в 2 приема; применение препарата у детей младших возрастных групп может оказаться проблематичным из-за большого размера таблетки и отсутствия лекарственной формы в виде саше в нашей стране.

### Заключение

Клинически значимые особенности природного 16-членного макролидного антибиотика спирамицина, такие как антимикробный спектр, фармакокинетические параметры, уникальные особенности действия *in vivo*, сведения о клинической и микробиологической эффективности, профиль безопасности, подтвержденные более чем полувековым опытом его клинического применения, позволяют данному АМП занимать достойное место среди других макролидов в современной клинической практике.

### Литература

1. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Antibiotic and Chemotherapy. Finch R.G., et al. eds. Churchill Livingstone; 2003. p. 310-25.
2. Liu L., Roets E., Busson R., et al. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. J Antibiot 1996; 49:398-401.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике, Смоленск: «Русич»; 1998. 304 с.
4. Яковлев С.В. Спирамицин (Ровамицин): вторая молодость макролидного антибиотика. Трудный пациент. 2006; 4 (1):3-6.
5. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin. Drug Invest. 1993; 6 (Suppl. 1):15-28.
6. Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., et al. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects, and effects of bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41 (4):781-4.

7. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 1988; 22 (Suppl B):33-9.
8. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-membered ring macrolide antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41:530-4.
9. Felmingham D. Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTECT global surveillance study. J Infect Dis. 2002; 44 (Suppl. A):3-10.
10. 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(2):154-66.
11. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2006; 8(1):33-47.
12. Рачина С.А., Фокин А.А., Ишмухаметов А.А., Денисова М.Н. Анализ амбулаторного потребления антимикробных препаратов для системного применения в различных регионах РФ. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2008; 10 (1):59-69.
13. Baquero F, Martinez-Beltran J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. J Antimicrob Chemother. 1991; 28 (Suppl C):31-8.
14. Bronzwaer S.L., Cars O., Buchholz U., et al.; European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis. 2002; 8 (3):278-82.
15. Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., et al. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and  $\beta$ -lactam consumption in Spain. J Antimicrob Chemother. 2000; 46:767-73.
16. Felmingham D., Reinert R., Hiraikata Y., et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTECT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother. 2002; 50 (Suppl S1):25-37.
17. Beekmann S., Heilmann K., Richter S. et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. Int. J Antimicrob Agents. 2005; 25:148-56.
18. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F., et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2002; 40:159-64.
19. Kastner U., Guggenbichler J. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. Infection. 2001; 29:251-6.
20. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect. 2009; 15 (Suppl 3):12-5.
21. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной терапии (классика и современность). Клин микробиол антимикроб химиотер. 2005; 7:286-97.
22. Яковлев С.В. Спирамицин. М.: Rhone-Poulenc Rorer. ; 1997 г. 72 с.
23. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение спирамицина (ровамицина) в лечении инфекций у детей и взрослых. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (3):29-36.
24. Schonfeld W., Kirst H.A., editors. Macrolide Antibiotics. Birkhauser Verlag; 2002.
25. Smith C.R. The spiramycin paradox. J Antimicrob Chemother. 1988; 22 (Suppl. B):141-4.
26. Rubinstein E., Keller N. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother. 1998; 42:572-6.
27. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
28. Di Giambattista M., Nyssen E., Engelborghs Y., et al. Kinetics of binding of macrolides, lincosamides and synergimycins to ribosomes. J Biol Med. 1987; 262:8591-7.
29. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: The 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: Abstr. 6003.
30. 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.
31. Watanabe T., Kanno M., Tejima E., et al. 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.
32. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., et al. Immunomodulatory effects of three macrolides, midecamycin acetate, josamycin, and clarithromycin, on human T-lymphocyte function *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2643-7.
33. Kavi J., Webberly J.M., Andrews J.M., et al. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. J Antimicrob Chemother 1988; 22 (Suppl. B):105-10.
34. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. J Antimicrob Chemother 1988; 22 (Suppl. B):93-103.
35. Bergogne Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. J Antimicrob Chemother. 1988; 22 (Suppl. B):117-22.
36. Pocardalo J.-J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: *in-vivo* comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother. 1985; 16:167-73.
37. Walstad R.A. Predicting spiramycin efficacy in pneumonia and tonsillitis. In: Predicting Antibiotic response in respiratory tract infections. Highlights of the 7<sup>th</sup>

- International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong. 1996:9-10.
38. Allen H.H., Khalil M.W., Vachon D., et al. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):111-6.
  39. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J Pediatr* 1981; 51:344-7.
  40. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., et al. 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.
  41. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest.* 1993; 6 (Suppl. 1):43-48.
  42. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Clinical pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokin.* 1992; 23:106-31.
  43. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Государственный реестр лекарственных средств РФ, Москва, 2004 г.
  44. USP DI. Drug Information for health care professional. 20<sup>th</sup> Ed. Micromedex Inc., 2000.
  45. Dylewski J., Clecner B., Dubois J., et al. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37:1373-4.
  46. Igea J.M., Quirce S., De la Hoz B., et al. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann. Allergy.* 1991; 66:216-8.
  47. Страчунский Л.С. Материалы выступления на VI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. Пульмонология. 1997; 2:96.
  48. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13:531-6.
  49. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:234-7.
  50. Kallen B.A.J., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol.* 2005; 20:209-14.
  51. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302 (1):320-7.
  52. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2004; 24:171-81.
  53. Gonzales R., Sande M.A. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(9):839-40.
  54. Zhanel G.G., Dueck M., Hoban D.J., et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs.* 2001; 61 (4):443-98.
  55. Bunnag C., Jareoncharsri P, Voraprayoon S, et al. Efficacy of spiramycin as an alternative to amoxicillin in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *Clin Drug Investig.* 1998; 15 (6):461-6.
  56. Страчунский Л.С., Судилова Н. Н., Забродина Г. А., с соавт. Спирамицин как альтернатива феноксиметилпенициллину при лечении стрептококковой ангины (тонзиллофарингита) у детей. *Педиатрия* 1999; 2:39-42.
  57. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagoulakis A., et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. *Brit. J. Clin. Pract.* 1989; 43:94-6.
  58. Gendrel D., Bourrillon A., Bingen E., et al. Five day spiramycin versus seven day penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. *Clin Drug Invest.* 1997; 13:338-44.
  59. 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.
  60. Suprihati, Noersingih, Hoedijono R. Treatment of acute tonsillopharyngitis: a comparative study of spiramycin and erythromycin. *Curr Med Res Opin.* 1984; 9:192-6.
  61. Zulkifli J., Fachr H., Efiaty S., et al. A comparative study of spiramycin and erythromycin in acute tonsillopharyngitis. *Curr Med Res Opin.* 1984; 8 (10):708-13.
  62. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и соавт. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 1999; 1 (1):78-82.
  63. Mgbor NC, Umeh RE. A blind parallel comparative study of the efficacy and safety of rovamycin versus augmentin in the treatment of acute otitis media. *West Afr J Med.* 2002; 21 (2):117-20.
  64. 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.
  65. Карпов О.И. Фармакоэпидемиологический подход при лечении больных острым синуситом. *Антибиотики и химиотерапия.* 2000; 4:35-9.
  66. Крюков А.И., Полякова Т.С., Огородников Д.С., Гайворонская Г.А. Применение ровамицина и амоксицикла у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией ЛОР-органов. *Вестник отоларингологии.* 1996; 2:42-5.
  67. Bochenska-Marciniak M., Kuprys I., Krzywiecki A., et al. Clinical efficacy and safety of spiramycin and clarithromycin in the treatment of outpatients with lower respiratory tract infections. *Pol Arch Med Wewn.* 1998; 100 (3):222-35.
  68. Rocha R.T., Awad C.E., Ali A., et al. Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections. *Int J Clin Pract.* 1999; 53 (6):433-6.
  69. Ноников В.Е., Илькович М.М., Константинова Т.Д., и соавт. Спирамицин и рокситромицин для лечения пневмонии и обострений хронического бронхита. *Антибиотики и химиотер.* 2001; 46 (3):26-8.
  70. Собелева Л.Г., Комлев А.Д., Коровина О.В. Опыт применения ровамицина и рокситромицина у пациентов с хроническим бронхитом и посттуберкулезными изменениями в легких. *Пробл туберк.* 2002; 2:27-9.

71. Brun J., Kofman J., Chevalier J.P. Spiramycin during acute episodes in chronic bronchitis: changes in serum and secretory immunoglobulines. *Le Poumon et Le Coeur*. 1977; 33 (3):195-8.
72. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2005 г.
73. Mills G.D., Oehley M.R., Arrol B. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *Brit Med J*. 2005; 330:456.
74. Shefet D., Robenshtok E., Paul M., et al. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1992-2000.
75. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (15):1837-42.
76. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect. Dis*. 2003; 36 (4):389-95.
77. Baddour L.M., Yu V.L., Klugman K.P., and International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170 (4):440-4.
78. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2005 г.
79. Stahl J.E., Barza M., DesJardin J., et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1999; 159:2576-80.
80. Яковлев С.В., Суворова М.П. Природный макролидный антибиотик спирамицин: антимикробная активность, фармакокинетика и применение в клинической практике. *Клин геронтология*. 1997; 2:46-53.
81. Карпов О.И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей. *Антибиотик химиотерапия* 1999; 44 (8):37-44.
82. Jeannin L., Vergeret J., Caillaud D., et al. Community acquired pneumonia in healthy adults: 188 patients treated with spiramycin in private practice. *Rev Pneumologie Clin*. 1992; 48:263-8.
83. Vachon F., Kernbaum S. Traitement des bronchopneumopathies aiguës par la spiramycine IV. *Infectiologie*. 1986; 10:19-23.
84. Mayaud C., Dournon E., Montagne V., et al. Efficacy of IV spiramycin in the treatment of severe legionnaire's disease. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Suppl. B):179-82.
85. Segev S., Samra Z., Eliav E., et al. The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl. B):183-8.
86. Аковбян В.А., Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А. и соавт. Ровамицин в лечении неосложненного урогенитального хламидиоза. *Вестн дерматол венерол* 1997; 1:60-2.
87. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. Медицинская книга. Издательство НГМА. 1998 г., с. 151.
88. Савичева А.М., Башмакова А.М., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика). *Журн акуш и жен болезней*. 2002; 61 (2):71-7.
89. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84:23-31.
90. Desmots G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290:1110-6.
91. Wong S.-Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18:853-62.
92. Sznajder N., Plovano S., Bernat M.I., et al. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *J Periodontal Res* 1987; 22:255-8.
93. 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.
94. 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.
95. Batellier H., Jouk P.S. Value of rovamycin syrup in paediatrics. *Lyon Mediterr Med Sud-Est* 1982; 17:5411-6.
96. Блохин В.М., Гиригорьев К.И. Ровамицин - антибиотик для внебольничной терапии инфекций нижних дыхательных путей у детей. *Педиатрия*. 1997; 1:45-9.
97. Оциянс Е.Н., Рзянкина М.Ф., Дьяченко В.Г. и соавт. Применение спирамицина при лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей в амбулаторных условиях Антибиотики и химиотерапия. 1998; 43 (11):34-7.
98. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Браншина Н.П., Казюкова Т.В. Сравнительная клиническая эффективность препаратов ровамицин и рулид в лечении бронхитов и пневмоний у детей. *Педиатрия*. 1998; 3:50-2.
99. Гепле Н.А., Карпушкина А.В., Сахарова А.Е. и соавт. Антибиотикотерапия у детей с хроническими соматическими заболеваниями инфекцией дыхательных путей и ЛОР-органов. *Педиатрия*. 1999; 6:56-61.
100. Сафроненко Л.А., Карпов В.В., Крюкчиева И.Г. Спирамицин в терапии внегоспитальной пневмонии у детей. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*. 2000; 2 (Прил. 1):35-6.
101. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16 (5):388-91.

102. Krcmery V. Spiramycin vs cefuroxime axetil in initial therapy of pneumonia in children: a randomized study. 3<sup>rd</sup> International Conference on Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, Abstr. 12.01.
103. Малова И.О. Клинические особенности и принципы лечения урогенитального хламидиоза у девочек. Вестн Дермат Венерол. 1998; 6:44-7.
104. Saez-Lioens X., Odio C.M., Umana M.A., et al. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by *Cryptosporidium*. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8:136-40.
105. Berstad A., Berstad K., Wilhelmsen I., et al. Spiramycin in triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. An open pilot study with 12-month follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9 (2):197-200.
106. Kalach N., Raymond J., Benhamou P.H., et al. Spiramycin as an alternative to amoxicillin treatment associated with lansoprazole/metronidazole for *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Pediatr.* 1998; 157 (7):607-8.
107. Olafsson S., Berstad A., Bang C.J., et al. Spiramycin is comparable to oxytetracycline in eradicating *H. pylori* when given with ranitidine bismuth citrate and metronidazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 (5):651-9.
108. Raymond J., Kalach N., Bergeret M., et al. 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.
109. Rădoi M, Bobescu E, Agache I. Rovamycine as add-on treatment in unstable angina and 4 year evolution with major cardiovascular events. *Rom J Intern Med.* 2003; 41 (3):237-46.
110. Aleksyadi ER, Shaburishvili TSh. Oral spiramycin for prevention of restenosis in coronary arteries. *Georgian Med News.* 2007; (150):11-3.