

## МАКРОЛИДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: МЕСТО СПИРАМИЦИНА

**А.Н. Варакса; г. Минск**

Рост заболеваемости инфекционными болезнями, частоты осложнений, возникающих при многих заболеваниях, разнообразие микроорганизмов, развитие лекарственной устойчивости – все это побуждает к созданию новых антимикробных средств [5]. Однако правильный выбор антимикробного препарата в конкретной ситуации нередко вызывает трудности у врача практического звена здравоохранения.

К антимикробным лекарственным средствам относятся препараты, составляющие подгруппы с различным химическим строением: бета-лактамы, макролиды, аминогликозиды, тетрациклины, хинолоны и фторхинолоны, полимиксины и др [9]. Химическое строение обуславливает антимикробный спектр препаратов, особенности механизма действия и нежелательные побочные реакции.

Макролиды используются в клинической практике более 50 лет. Среди преимуществ представителей этой подгруппы следует назвать безопасность, способность проникать внутрь клеток и проявлять активность в отношении факультативных и облигатных внутриклеточных патогенов [5, 9].

Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные - эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин, 15-членные - азитромицин и 16-членные - мидекамицин, спирамицин, джозамицин [17].

Первым макролидом, вошедшим в клиническую практику, был эритромицин [5]. Разработка новых препаратов подгруппы была направлена на повышение кислотоустойчивости, биодоступности, а также расширение спектра антибактериальной активности.

В 1954г. был получен природный антибиотик из *Streptomyces ambofaciens* спирамицин с лактонным кольцом из 16 атомов углерода. Антимикробный эффект спирамицина обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки, в результате прекращается сборка белковой молекулы [18]. Известно, что 16-членный макролид способен обеспечивать более стойкое связывание с рибосомой и более длительный антимикробный эффект, по сравнению с 14-членными представителями подгруппы.

Спирамицин, относится к бактериостатическим средствам, однако при определенных условиях проявляет бактерицидное действие препарата [14]. Как и другие макролидные препараты спирамицин активен против большинства грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, некоторых грамотрицательных бактерий и простейших, (табл.1).

Таблица 1. Сравнительная антибактериальная активность макролидов (МПК<sub>90</sub>, мг/л) [5].

Микроорганизмы	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	-	-

Enterococcus faecalis	0,5-4	0,5-8	0,5-устойчив	1-4	2-4
Neisseria gonorrhoeae	0,03-0,5	0,03-2	0,03-2	-	2-4
Neisseria meningitidis	0,03-1	0,03-2	0,01-0,06	-	-
Haemophilus influenzae	0,5-8	0,5-16	0,25-2	1-4	2-8
Escherichia coli	8-32	устойчив	0,5 -2	устой-чив	32
Bacteroides fragilis	0,1-16	0,25-64	0,5-16	2-32	-

Спирамицин проявляет высокую активность против штаммов с индуцибельной активностью к эритромицину. Несмотря на пограничную активность *in vitro*, спирамицин активен *in vivo* *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др. [6]. Антимикробная активность препарата повышается в 4 раза в присутствии сыворотки крови. По мнению С.В. Яковлева высокая клиническая эффективность спирамицина при инфекциях, вызванных слабо чувствительными микроорганизмами, не совпадающая с результатами *in vitro*, свидетельствует о «феномене» или «парадоксе» препарата [9]. Клинические особенности спирамицина объясняются биологическими и фармакокинетическими свойствами препарата (табл.2).

Таблица 2. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo* [6,14]

Фактор	Получаемый эффект
Высокие тканевые концентрации	Высокий ингибирующий коэффициент-тканевая концентрация/МПК; действие на возбудителя при высокой МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные концентрации	Бактерицидное действие на внутриклеточных возбудителей
Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	Транспорт препарата в очаги воспаления; усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга; синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	Повышение активности против <i>S.aureus</i> , <i>S.pneumoniae</i>
Иммуномодулирующие свойства	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>

Фармакокинетические свойства спирамицина отличают его от эритромицина и других представителей подгруппы макролидов. Спирамицин не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, всасывается в проксимальных и дистальных отделах желудочно-кишечного тракта и быстро проникает внутрь клеток.

Биодоступность препарата при приеме внутрь варьирует от 10 до 60%, 15-18% связывается с белками плазмы, при этом образование непрочных связей обеспечивает хорошее проникновение в ткани и гарантирует низкое лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением препарата из его формы связанной с белком [27].

Спирамицин отличается высокой липофильностью, что способствует его проникновению в ткани (табл.3).

Таблица 3. Концентрация принятого внутрь спирамицина в тканях и жидкостях организма [27].

Ткань, жидкость	Доза, г/день	Длительность приема, дни	Время после приема, ч	Тканевая концентрация, мг/кг
Сыворотка крови	3,75	Однократно	12	1,5
Предстательная железа	2	16	12	21,0
Мышечная ткань	2	16	12	27,0
Костная ткань	1	Однократно	12	5,3
Селезенка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Бронхиальный секрет	1	2	1	2,0
Миндалины небные	100 мг/кг	Однократно	36	45,3

При применении спирамицина создаются высокие внутриклеточные концентрации, при этом в альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных нейтрофилах концентрации в 10-20 раз превышают внеклеточные [21]. С тканевыми макрофагами спирамицин проникает в очаг инфекции, где высокие концентрации препарата оказывают бактерицидное действие. Максимальное накопление спирамицина отмечают в слюне, миндалинах, слизистой оболочке, выстилающей придаточные пазухи носа, среднем ухе, деснах, альвеолярных отростках; во многих отделах респираторного тракта: в тканях верхних дыхательных путей (слизистой трахеи, бронхов, бронхиальном секрете), а также в нижних отделах (легочной ткани) [3,11, 12].

Высокие концентрации спирамицина выявляют в предстательной железе, органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, миометрий), слизистых наружных половых органов [10]. Подобно другим макролидам спирамицин проникает через плацентарный барьер, создавая высокую концентрацию в плаценте и амниотической жидкости [15].

Постантибиотический эффект (продолжающееся подавление роста бактерий *in vitro* после удаления антибиотика из инкубационной среды) спирамицина в 2 раза превышает действие эритромицина и обуславливает назначение его с более длительными интервалами между дозами (12 часов) [22,26].

Клиническое значение постантибиотического эффекта спирамицина заключается в индуцированном снижении вирулентности микроорганизмов в этот период в результате нарушения адгезии, снижения тканевой инвазии и повышения чувствительности бактерий к фагоцитозу [12,17].

Иммуномодулирующие свойства спирамицина являются важным компонентом противоинфекционной резистентности. Повышение фагоцитарной активности и усиление

миграции нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления, повышение продукции противовоспалительного цитокина (интерлейкина-10) моноцитами, подавление синтеза моноцитами провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа), а также лимфоцитами (интерлейкина-2) проявляется при терапевтических и субтерапевтических концентрациях и сопоставимо с эффектами нестероидных противовоспалительных препаратов [9,22].

Элиминация спирамицина осуществляется печенью, почками и кишечной стенкой. Уровень препарата в желчи во много раз (примерно в 40) превышает его концентрацию в сыворотке крови. Метаболизм спирамицина происходит в печени, однако препарат не взаимодействует с ферментами печени в отличие от эритромицина, кларитромицина, мидекамицина, рокситромицина.

Метаболиты спирамицина обладают самостоятельной антимикробной активностью [17]. Часть антибиотика подвергается повторной реабсорбции из кишечника. Поскольку с мочой экскретируется незначительная (5-15%) часть введенного спирамицина у больных с почечной недостаточностью режим дозирования препарата не изменяют [18]. При циррозе печени возрастает период полувыведения спирамицина и повышается риск развития нежелательных реакций, но режим дозирования препарата также не корректируют [6].

Спирамицин переносится больными лучше по сравнению с эритромицином, кларитромицином и азитромицином, обладающими прокинетическими свойствами, и редко вызывает реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диареи [20].

Поражение печени (холестатическая желтуха, гепатит, повышение трансаминаз) на фоне применения спирамицина развивается очень редко. Тератогенные свойства препарата не выявлены в экспериментальных исследованиях, а также при длительном наблюдении за беременными с токсоплазмозом, получавшими 9 млн ЕД спирамицина в сутки [15,19].

Большое значение имеет отсутствие у спирамицина лекарственного взаимодействия [5,17]. Известно, что препарат не связывается с цитохромом P450 и не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов, не снижает концентрацию теофиллина, циклоспорина, что следует помнить при выборе лечения у больных пожилого возраста и с коморбидным фоном.

Спирамицин используют в клинической практике при различных заболеваниях: инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, стоматологические, кожные, урогенитальные инфекции, токсоплазмоз (табл.4).

Таблица 4. Показания к клиническому применению спирамицина [5,9,13].

Локализация инфекции	Заболевания
Верхние дыхательные пути, придаточные пазухи носа	Тонзиллит, фарингит, синусит
Нижние дыхательные пути	Внебольничная пневмония, атипичная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких
Полость рта	Периодонтит, профилактика инфекций при повреждениях лица, перед операцией
Мочевыводящие пути и гениталии	Хламидийный цервицит, негонорейный уретрит, воспалительные заболевания органов малого таза
Кожа	Стафилококковая пиодермия взрослых, инфицированная экзема и пузырчатка у детей

Кишечник	Криптоспоридиоз
Системные проявления	Токсоплазмоз
	Профилактическое применение у людей, контактировавших с больными с менингококковым менингитом

Высокая концентрация спирамицина и активность в отношении атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы) обуславливают целесообразность назначения препарата при заболеваниях урогенитального тракта.

Известно, что первое место по распространенности среди всех бактериальных заболеваний, передаваемых половым путем, занимает урогенитальный хламидиоз. Хламидиями инфицировано 5-10% сексуально-активных молодых людей. Исследователями отмечено, что заболеваемость урогенитальным хламидиозом в 2-3 раза превышает заболеваемость гонореей [2,16].

Клиническое изучение применения спирамицина при негонококковом уретрите и урогенитальном хламидиозе показало высокую эффективность, препарата сопоставимую с доксициклином [1]. Использование спирамицина в дозе 3 млн ЕД каждые 12 ч в течение 10 дней у больных хламидийной инфекцией, получавших ранее другие антибиотики, показало, что бактериологическое излечение достигнуто в 90% случаев [4].

По данным других авторов, эффективность лечения спирамицином (3 млн ЕД каждые 8 ч в течение 10 дней) больных хламидийным уретритом составила 90-100% [25].

Эффективность терапии спирамицином системных проявлений хламидийной инфекции доказана результатами клинических исследований у больных реактивным хламидия-индуцированным артритом. Достигнут положительный клинический эффект у пациентов с урогенным хламидия-индуцированным артритом при применении 9 млн ЕД/сут спирамицина.

Эрадикация возбудителя подтверждена у 66,7% больных, клинический эффект лечения – у 93,3% [8].

Наш опыт основывается на применении спирамицина (Дорамицин, World Medicine, Великобритания) в дозе 3 млн ЕД 2 раза в день, курс лечения составил 10-12 дней. В исследование включено 28 пациентов (22 мужчины и 6 женщин) с негонорейным уретритом, средний возраст  $34,3 \pm 7,1$  лет. Диагноз установлен по данным анамнеза, клиническим признакам, результатам этиологической верификации.

По результатам обследования *Chlamidia trachomatis* были выявлены у 11 пациентов (39,3%), *Ureaplasma urealyticum* – у 4 (14,3%), *Mycoplasma genitalium* – у 6 (21,4%), сочетание хламидийной и уреаплазменной инфекции выявлено у 5 пациентов (17,9%), сочетание хламидий с микоплазмами у 2 (7,1%).

Повторное обследование проводилось через 3-4 недели после окончания комплексного лечения негонококкового уретрита. У всех больных на фоне приема Дорамицинанаблюдали клинический регресс симптомов заболевания, с бактериологическим и цитологическим подтверждением эффекта лечения. Отмечена хорошая переносимость спирамицина (Дорамицин), который имеет высокий профиль безопасности.

Таким образом, спирамицин (Дорамицин) – антибиотик подгруппы макролидов, является высокоэффективным и безопасным лекарственным препаратом. Антибактериальная активность против типичных и атипичных возбудителей, высокая тканевая и внутриклеточная концентрация, постантибиотическое и иммуномодулирующее действие, отсутствие лекарственных взаимодействий позволяет отнести спирамицин к наиболее востребованным препаратам в клинической практике.