

«ПАРАДОКС» СПИРАМИЦИНА

С. В. Яковлев

Главы из монографии «Спирамицин», М., 1997

Спирамицин является природным 16-членным макролидным антибиотиком. В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность спирамицина при лечении различных бактериальных инфекций.

Однако хорошие результаты применения препарата в клинике не совсем согласуются с данными полученными *in vitro*: активность спирамицина в отношении большинства чувствительных микроорганизмов уступает эритромицину и другим макролидам; некоторые возбудители инфекций дыхательных путей (гемофильная палочка, легионелла) *in vitro* обычно слабочувствительны или резистентны к препарату. Кроме того, стационарные концентрации спирамицина в крови (0,5—1,5 мг/л) обычно ниже значений МПК для наиболее важных патогенных микроорганизмов. В то же время в исследованиях, проведенных *in vivo* и в клинике показано, что клиническая эффективность спирамицина высокая (и не уступает другим макролидам), в том числе и при инфекциях, вызванных слабочувствительными микроорганизмами. Это несоответствие вызвало большой интерес специалистов и позволило говорить о «феномене» или «парадоксе» спирамицина [8]. Причины заключаются в особых биологических и фармакокинетических свойствах препарата. Можно выделить следующие факторы, объясняющие повышенную активность спирамицина *in vivo*.

Высокие тканевые концентрации. Отмечено хорошее проникновение спирамицина в различные ткани, при этом тканевые концентрации в 5—10 раз превышают сывороточные.

Высокие внутриклеточные концентрации. При применении спирамицина создаются высокие внутриклеточные концентрации, при этом концентрации препарата в альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных нейтрофилах в 20—30 раз превышают внеклеточные. Накапливаясь в циркулирующих и тканевых макрофагах, спирамицин проникает с ними в очаг инфекции, где создаются высокие бактерицидные концентрации препарата. Спирамицин находится в клетках активном состоянии.

Медленное высвобождение из клеток. Концентрации спирамицина в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного высвобождения его из клеток. Эффективные внутриклеточные и тканевые концентрации спирамицина сохраняются в несколько раз дольше, чем эритромицина.

Стимуляция защитных сил организма. В эксперименте показано, что спирамицин обладает иммуномодулирующими свойствами, характеризующимися усилением хемотаксиса, адгезии и фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшением трансформации лимфоцитов, увеличением продукции интерлейкина-6.

Постантибиотический эффект. Для спирамицина характерен длительный постантибиотический эффект, выраженный в большей степени, чем у 14-членных макролидов. Постантибиотический эффект характеризуется продолжением подавления роста бактерий при удалении антибиотика из среды и имеет важное значение в антимикробном действии антибиотиков.

Продолжительность постантибиотического эффекта спирамицина в отношении стрептококков и пневмококков составляет от 4 до 9 часов, в отношении золотистого стафилококка — около 9 часов.

Проантибиотический эффект. Отмечено, что в субингибирующих концентрациях (т.е. в концентрациях ниже МПК в 2 и более раз) спирамицин не обладает бактерицидным или

бактериостатическим действием, но способен изменять морфологию и снижать функциональную активность бактериальной клетки, в результате чего уменьшается вирулентность микроорганизмов и увеличивается фагоцитарная и бактерицидная способность нейтрофилов и макрофагов.

Влияние сыворотки крови. Показано, что антибактериальная активность спирамицина увеличивается в 2—4 раза в присутствии сыворотки крови.

Таким образом, перечисленные свойства спирамицина, среди которых важнейшими являются высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, наличие постантибиотического эффекта и иммуномодулирующих свойств, объясняют высокую бактерицидную активность и высокую клиническую эффективность спирамицина в отношении большинства микроорганизмов, даже слабочувствительных *in vitro* штаммов [1].

Кроме того, хороший клинический эффект спирамицина объясняется небольшой частотой резистентных штаммов бактерий. Показано отсутствие перекрестной резистентности грамположительных бактерий к спирамицину и эритромицину: штаммы стафилококков, резистентные к эритромицину и другим 14-членным макролидам, обычно сохраняют чувствительность к спирамицину.

Особые биологические и фармакокинетические свойства спирамицина объясняют высокую эффективность препарата при лечении различных бактериальных инфекций.

Место спирамицина в лечении бактериальных инфекций

Спирамицин проявляет высокую активность в отношении большинства возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей (стрептококки, пневмококки, стафилококки, моракселла, гемофильная палочка, микоплазма, хламидии, легионелла), в том числе продуцирующих бета-лактамазы.

В настоящее время спирамицин можно рассматривать в качестве средства 1-го ряда при лечении тонзиллита и фарингита, основным возбудителем которых является бета-гемолитический стрептококк группы А, причем эффективность спирамицина одинакова или превышает эффективность феноксиметилпенициллина при более коротком курсе лечения.

Макролидные антибиотики, и спирамицин в частности, считаются средствами 2-го ряда при лечении острого или хронического синусита и острого среднего отита.

При лечении больных с острым бактериальным бронхитом или обострением хронического бронхита макролиды не рассматриваются в качестве средств выбора, но могут использоваться в качестве альтернативных препаратов при неэффективности или непереносимости бета-лактамных антибиотиков [3].

В последние годы, в связи с увеличением частоты атипичных микроорганизмов в этиологии внебольничной пневмонии, спирамицин может рассматриваться в качестве средства 1-го ряда при лечении больных с пневмонией в амбулаторной практике, а также у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией нетяжелого течения [1, 3, 4]. Наличие у спирамицина лекарственной формы для парентерального применения позволяет проводить последовательную терапию, начиная с внутривенного введения и переходя через 3—5 дней на пероральное применение, что упрощает применение препарата и снижает стоимость лечения.

При тяжелом течении пневмонии с развитием дыхательной недостаточности и госпитализации больных в отделение реанимации показано внутривенное назначение спирамицина в комбинации с цефалоспорином III поколения или фторхинолоном, так как в этом случае наиболее вероятными возбудителями являются пневмококки или легионелла [3, 4]. При микоплазменной или хламидийной пневмонии спирамицин является средством 1-го ряда.

Спирамицин, как и другие макролиды, в настоящее время может рассматриваться в качестве средства выбора при лечении негонококковых уретритов, основными возбудителями которых

являются хламидии и микоплазмы.

Спирамицин высокоэффективен при лечении и профилактике токсоплазмоза. Антибиотик особенно показан у беременных женщин для профилактики заражения плода, в этом случае он назначается в дозе 6—9 млн МЕ в сутки курсами по 30 дней с 15-дневными интервалами до наступления родов [7, 9].

При остром токсоплазмозе спирамицин является альтернативным средством при плохой переносимости пириметамина или сульфадиазина [2].

Активность спирамицина в отношении основных возбудителей внебольничных неосложненных инфекций кожи и мягких тканей (стафилококки, стрептококки) позволяет применять его при этих заболеваниях в амбулаторной практике (фурункулы, пиодермия, фолликулит, рожа), особенно в случае повышенной чувствительности больных к бета-лактамам.

Спирамицин в качестве альтернативного средства может применяться при стоматологических инфекциях при непереносимости полусинтетических пенициллинов.

Спирамицин рекомендуется в качестве основного средства (наряду с рифампицином) для профилактики менингококкового менингита у лиц, контактировавших с больным за 10 дней до постановки диагноза [7]. В этом случае спирамицин назначается внутрь в дозе 1,5 млн МЕ каждые 6 часов в течение 5 дней, у детей — в дозе 10 мг/кг каждые 6 часов. Спирамицин высокоэффективен при лечении диареи, вызванной *Cryptosporidium*, у больных с иммунодефицитом в этом случае он рассматривается в качестве средства выбора [2].

Спирамицин, вследствие хорошей переносимости, может применяться у больных всех возрастных групп, включая детей до 1 года и пожилых.

Спирамицин является средством выбора при лечении инфекций у беременных, так как в клинической практике показана его безопасность для плода и хорошая переносимость [5].

В большинстве контролируемых исследований отмечена хорошая переносимость спирамицина. На фоне применения спирамицина не отмечено серьезных побочных эффектов.

Частота легких или умеренных побочных эффектов на фоне применения спирамицина не превышает 10%. Наиболее частыми побочными эффектами при применении спирамицина в контролируемых исследованиях были желудочно-кишечные расстройства, выраженные в легкой или умеренной степени, позволявшие в большинстве случаев продолжать лечение препаратом.

В эксперименте показано отсутствие у спирамицина тератогенных или эмбриотоксических свойств. В контролируемых клинических исследованиях показана безопасность для плода длительного применения спирамицина в терапевтических дозах у беременных женщин [5, 6].

Таким образом, в распоряжении клиницистов имеется хорошо изученный и безопасный макролидный антибиотик спирамицин с уникальными биологическими и фармакокинетическими свойствами, благодаря которым препарат высокоэффективен в клинике при лечении различных бактериальных инфекций.

Литература

- Bergogne-Berezin E., Hamilton-Miller J. M. T. Overview of spiramycin in respiratory tract infections. *Drug Invest.*, 1993, 6, Suppl. 1, 52—54.
- Bodey G. P., Milatovic D., Braveny J. The antimicrobial pocket book. Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig/Wiesbaden, 1991, p. 1—270.
- Carbon C. Clinical efficacy and place of spiramycin in the treatment of acute respiratory tract infections. *Drug Invest.*, 1993, 6, Suppl. 1, 35—42.
- Grossman R. F. Clinical aspects of upper and lower respiratory tract infections. — *Drug Invest.*, 1993, Suppl. 1, 1—14.

- Mosimann W. Anti-infectious chemotherapy in pregnancy. *Schweiz. Med. Mochenschr.*, 1975, 105, 9, 257—263.
- Pechere J. C. Macrolides in Toxoplasmosis. The 2 rd Int. Conf. on the Macrolides, Azalides and Streptogramins, Venice, Italy, 1994. Abstr. № 9.
- Sanford J. P. Guide to antimicrobial therapy. Antimicrob. therapy, Inc., Dallas, USA, 1993, p. 1—125.
- Smith C. R. The spiramycin paradox. *J, Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22, Suppl. B, 141—144.
- Terragna A. Present perspectives of toxoplasmosis in pediatrics. *Paediatrician*, 1975, 4, 138—154.