

Л.В. Юдина

Юдина Людмила Владимировна – доцент кафедри фтизиатрії та пульмонології
Національної медичинської академії последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Спирамицин: позиции не утрачены

Введение

Антибактериальные препараты незаменимы при инфекционных процессах, их своевременное применение спасло и еще спасет немало человеческих жизней. Важным является назначение антибиотиков строго по показаниям, то есть при наличии бактериальной инфекции. Предлагаем рассмотреть возможность применения антибиотиков на следующем клиническом случае.

Клинический случай

Пациентка К., 34 года, беременность 24 нед, обратилась с жалобами на ежедневные приступы удушья, требующие применения сальбутамола 3–4 раза в сутки, плохой сон ночью из-за сильного кашля и свистящего дыхания, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты. Болеет бронхиальной астмой (БА) на протяжении 15 лет, базисную терапию применяла нерегулярно. Из анамнеза известно, что 2 нед назад перенесла острую вирусную инфекцию, которая в течение 3 дней сопровождалась высокой температурой тела. Затем состояние здоровья нормализовалось. Вышла на работу, но спустя 10 дней температура тела поднялась до 37,5°С, усилился кашель, появилась мокрота преимущественно гноющей характера, усилились симптомы БА. Аускультативно над легкими: сухие свистящие и гудящие хрипы с обеих сторон. Общий анализ крови: лейкоциты $12,6 \cdot 10^9$ кл/л, эритроциты $5,4 \cdot 10^{12}$ кл/л, лимфоциты 16%, нейтрофилы 68%, миелоциты 2%, палочкоядерные 8%, эозинофилы 6%, скорость оседания эритроцитов 24 мм/ч.

Установлен диагноз: «Персистирующая неконтролируемая БА. Острый бронхит бактериального генеза. Беременность 24 нед».

Назначено лечение: для устранения обострения БА через небулайзер — сальбутамол 2,5 мг 2 раза в сутки, флутиказона пропионат 2,0 мг 2 раза в сутки, амброксол 40 капель на 2,0 мл физиологического раствора 2 раза в сутки в течение 7 дней. В качестве антибактериального препарата назначен Ровамицин® по 3 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Почему пациентке назначен антибиотик и почему выбран именно Ровамицин®?

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Воспалительная концепция БА отражает возможность участия инфекции в обострении заболевания. Инфекционные агенты могут играть роль триггеров, стимулируя клиническое проявление неинфекционной аллергии, аллергенов с формированием аллергического воспаления, и могут вызывать обструкцию бронхов. Таким образом, инфекционная зависимость у больных БА представляет собой процесс, при котором развитие или обострение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов, чаще вирусов, бактерий и грибов (Нонинов В.Е., 2003). Обострение БА связано с усилением воспаления дыхательных путей и может быть обусловлено нарушением режима проведения базисной терапии, агрессивным воздействием провоцирующих факторов, инфицированием вирусами или патогенными микроорганизмами. Последние могут не только вызывать обострения БА, но и усугублять ее течение. Большинство обострений заболевания обусловлены респираторной вирусной инфекцией (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, гриппа, аденовирус).

Клиническими признаками обострения БА, вызванного вирусной инфекцией, являются:

- повышение температуры тела до высоких показателей;
- появление кашля с выделением большего, чем обычно, количества мокроты;
- симптомы интоксикации;

- увеличение количества приступов удушья и частоты использования бронхолитиков короткого действия;

- появление затрудненного выдоха и сухих свистящих хрипов.

Важным моментом в лечении пациентов с БА является помощь при обострении. В таких ситуациях, согласно международным и отечественным рекомендациям, необходимо усиление противовоспалительной и бронхолитической терапии. Если причиной обострения БА является вирусная инфекция, антибактериальные препараты не показаны. Назначение антибиотиков при БА показано лишь в случаях убедительного доказательства инфекционного воспаления органов дыхания. К ним относят:

- повышение температуры тела, как правило, до субфебрильных цифр, сохраняющееся >3 дней;
- слизисто-гноющий характер мокроты, содержание в ней полиморфноядерных нейтрофилов, а не эозинофилов;
- отсутствие эффекта от применения откорректированной базисной терапии;
- появление воспалительных изменений в периферической крови (лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов).

Обострению БА обычно предшествует инфекционный эпизод в виде острой респираторной вирусной инфекции, острого бронхита, пневмонии, обострения хронического бронхита, синусита, отита. Это и определяет целесообразность применения антибактериальной терапии наряду со стандартной тактикой лечения при обострении БА.

Таким образом, если имеются все данные, указывающие на обострение БА, связанные с инфекцией, назначают антибиотики.

По данным различных авторов, 5–30% всех обострений БА связаны с острой инфекцией, вызванной атипичными возбудителями — *Chlamydia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*, СР-инфекция) и *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*, МР-инфекция). При этом необходимо помнить, что перечисленные бактерии, как правило, не самостоятельно инфицируют слизистую оболочку трахеобронхиального дерева, а находятся в тесной ассоциативной связи с респираторными вирусами.

Убедительными представляются результаты, свидетельствующие о пусковой роли СР-инфекции в развитии обострения заболевания. В недавних исследованиях продемонстрирована не просто связь инфекции и обострения БА, но и влияние *Ch. pneumoniae* на тяжесть обострения. Такие выводы сделаны после выявления четкой корреляции между маркерами острой СР-инфекции и выраженностью функциональных нарушений у пациентов с обострением БА (Синопальников А.И., 2010). Известно, что базофилы, тучные клетки при контакте с бактериями способны выделять гистамин и другие медиаторы воспаления. Эта способность к выделению медиаторов воспаления резко возрастает у больных БА при колонизации слизистой оболочки такими патогенами, как *M. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*). Таким образом, бактерии, колонизирующие дыхательные пути, обладают рядом факторов, усугубляющих обструкцию дыхательных путей при БА, что требует применения адекватной антибактериальной терапии. К препаратам, воздействующим на атипичную флору, относят макролиды, фторхинолоны, доксициклин. В клинической практике именно эти средства могут быть применены при инфекционном обострении БА.

Перед назначением антибактериальной терапии имеет значение хорошо собранный аллергологический анамнез с указанием переносимых пациентом лекарственных препаратов и вида побочных эффектов. При непереносимости лекарственных

уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и т.д. При оценке эффективности лечения макролидами БА и риносинусита некоторые исследователи обращают особое внимание на воздействие этих препаратов на эозинофилы, в частности на способность макролидов стимулировать апоптоз этих клеток, уменьшать продукцию ими хемокинов и молекул адгезии (Балмасова И.П. и соавт., 2007).

Основным достоинством макролидов, позволяющим им сохранять ведущие позиции в лечении при респираторных инфекциях, является хорошая переносимость и высокая эффективность при острых неосложненных инфекциях, сравнимая с эффективностью β -лактамов антибиотиков. В то же время, в отличие от последних, макролиды проникают внутрь клеток макроорганизма, в результате чего могут воздействовать на внутриклеточные бактерии, прежде всего на *Ch. pneumoniae*.

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 большой (50S) субъединицей рибосомы, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Обычно макролиды относятся к препаратам с бактериостатическим типом действия. В отличие от других макролидов, спирамицин оказывает бактерицидное действие и обладает наиболее выраженной бактерицидностью по сравнению с другими макролидами (Мостовой Ю.М., 2000; Балмасова И.П. и соавт., 2007). Кроме того, для спирамицина характерен постантибиотический эффект (ПАЭ) в отношении штаммов *Str. pneumoniae* и *S. aureus* и дополнительные эффекты в постантибиотическую фазу, приводящие к морфологическим и физиологическим изменениям культур микроорганизмов, которые также могут иметь клиническое значение для успешной терапии при инфекциях (Стецюк О.У. и соавт., 2009).

Описаны два основных механизма резистентности микроорганизмов к макролидам:

1) модификация мишени действия (изменение структуры бактериальной рибосомы);

2) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эфлюкс).

Первый механизм обусловлен метилированием 23S-рибосомальной РНК под действием особых ферментов — бактериальных метилаз, кодируемых *erm*-генами, и обозначается как MLSB-тип резистентности. Этот тип резистентности обуславливает устойчивость бактерии ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и, кроме того, к линкозамидам. Резистентность этого 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 (Smith C.R., 1988).

Второй механизм резистентности — эфлюкс, получивший название М-фенотипа, характерен прежде всего для стрептококков (β -гемолитический стрептококк группы А, *Str. pneumoniae*). 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** (Стецюк О.У. и соавт., 2009).

Во 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*. Феномен несоответствия между умеренной активностью спирамицина *in vitro* и его высокой клинической эффективностью впервые охарактеризован в обзоре С.Р. Smith (1988) как «парадокс спирамицина». Причины такого феномена заключаются в особые биологических и фармакокинетических свойствах препарата.

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 (I–III) доменами указанной субъединицы рибосомы, то есть более прочно. Это обеспечивает более длительный антибактериальный эффект.

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

- **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 (*Vd*) препарата, и создает в них концентрации в 4–20 раз выше, чем определяемые в плазме крови;
- **концентрации спирамицина внутри клеток, в особенности фагоцитарных (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы), превышают концентрации во внеклеточной среде и плазме крови в 20–30 раз.** Накапливаясь в циркулирующих и тканевых макрофагах, спирамицин проникает с ними в очаг инфекции, где создаются высокие бактерицидные концентрации препарата. Спирамицин находится в клетках в активном состоянии. Он способен накапливаться во многих отделах респираторного тракта, хорошо проникает в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая концентрации, значительно превышающие таковые, определяемые в сыворотке крови и слизистой бронхов. Высокие концентрации спирамицина, намного превышающие концентрации в крови, определяются как в тканях верхних отделов дыхательных путей — миндалинах, аденоидах, слизистой оболочке придаточных пазух носа, особенно при их воспалении или гиперплазии (от 10 до 40 мг/л), так и в нижних отделах, включая легочную ткань (нормальную и ателектазированной), бронхиальный секрет, мокроту. Высокие и стабильные концентрации спирамицина в дыхательных путях во многом обусловлены его благоприятной тканевой фармакокинетикой;
- **ПАЭ**, то есть сохранение ингибирующего влияния на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления, выраженный в большей степени, чем у 14-членных макролидов. ПАЭ имеет важное значение в антимикробном действии антибиотиков. Клиническое значение ПАЭ может иметь значение в объяснении того факта, что спирамицин можно применять с более длительными интервалами между дозами (12 ч), чем интервалы, рассчитанные на основании периода полувыведения. Спирамицин характеризуется наиболее длительным среди макролидов ПАЭ в отношении *Str. pneumoniae* и *S. aureus* (4–9 и 9–12 ч соответственно) (Smith C.R., 1988; Стецюк О.У. и соавт., 2009). Еще одно важное клиническое значение ПАЭ заключается в индуцированном снижении вирулентности микробов в этот период в результате нарушений адгезии, снижения тканевой инвазии и изменения чувствительности бактерий к фагоцитозу. В результате в период ПАЭ микроорганизмы более подвержены бактерицидному действию нейтрофилов;
- **проантибиотический эффект.** Отмечено, что в субингибирующих концентрациях (то есть в концентрациях ниже МПК в ≥ 2 раза) 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.
- **иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.** Воздействие антибактериальных препаратов на специфические и неспецифические защитные реакции макроорганизма является важным компонентом противинфекционной резистентности. Спирамицин повышает активность Т-киллеров, накапливается в нейтрофилах и макрофагах, усиливает их фагоцитарную активность и миграцию в очаг воспаления. Кро-

ме того, препарат влияет на окислительные реакции в фагоцитах и способствует их дегрануляции, повышает продукцию противовоспалительного цитокина (интерлейкина-10) моноцитами, уменьшает выработку провоспалительных цитокинов моноцитами (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли) и лимфоцитами (интерлейкина-2), снижает образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов (Smith C.R., 1988; Стецюк О.У. и соавт., 2009). Также противовоспалительное действие спирамицина опосредовано антиоксидантной активностью и способностью подавлять окислительные процессы в фагоцитах. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств.

Спирамицин является довольно безопасным препаратом. Так, **при применении спирамицина у пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется**. Препарат подвергается лишь незначительному метаболизму в печени. При этом вероятность возникновения токсических проявлений со стороны печени крайне мала, поскольку, в отличие от 14-членных макролидов, 16-членные (в частности спирамицин) метаболизируются без образования нитрозоалкановых форм, оказывающих гепатотоксичность. 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**.

Важной особенностью препаратов являются их лекарственные взаимодействия. Метаболизируясь в печени, спирамицин не влияет на активность ферментной системы цитохрома P450, поэтому при его применении риск возникновения лекарственных взаимодействий минимален, в отличие, например, от 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина и др.) (Стецюк О.У. и соавт., 2009).

Спирамицин относят к числу наименее токсичных антибиотиков. Особое значение имеет доказанная более чем 60-летним опытом клинического применения **безопасность терапии спирамицином при инфекции на любых сроках беременности**. Он не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Это **единственный макролид, применение которого разрешено в течение всей беременности, что отмечено в инструкции по медицинскому применению препарата Ровамицин®**.

Применение спирамицина в лечении пациентов с острым и хроническим бронхитом показало, что, помимо прямого влияния на этиологический фактор, этот препарат обладает еще и **муко-регуляторным эффектом**. Под его действием отмечают подавление секреции слизи слизистой оболочкой бронхов и снижение секреции хлоридных анионов и воды клетками бронхиального эпителия (Яковлев С.В., 2006).

Вернемся к клиническому случаю, представленному в начале лекции, и ответим на вопрос: почему пациентке К. (диагноз: «Персистирующая неконтролируемая БА. Острый бронхит бакте-

риального генеза. Беременность 24 нед») все же был назначен антибиотик Ровамицин®, и какие результаты получены.

Итак, выбор препарата Ровамицин® был обусловлен, прежде всего, его широким спектром действия, возможностью применения у пациентки с БА, минимальным количеством нежелательных явлений, а также его безопасностью для беременных.

Обратим внимание и на результаты терапии. На фоне проведенного лечения у пациентки К. в течение трех суток уменьшилась выраженность кашля, изменился характер и количество мокроты, нормализовалась температура тела, уменьшилось количество и интенсивность ночных и дневных симптомов, улучшились показатели функции внешнего дыхания. К 7-му дню у пациентки кашель практически прекратился, мокрота приобрела слизистый характер, практически исчезли ночные симптомы, значительно уменьшилась интенсивность дневных симптомов. В общем анализе крови отмечено уменьшение количества нейтрофилов с тенденцией к нормализации. Пациентке была откорригирована базисная терапия.

Заключение

Из приведенного описания клинического случая следует, что применение препарата Ровамицин® при инфекционной природе обострения БА способствует быстрой нормализации клинико-функциональных показателей и улучшению контроля заболевания.

Таким образом, более чем 60-летний опыт применения спирамицина в медицинской практике свидетельствует, что в распоряжении врачей имеется высокоэффективный и безопасный макролидный антибиотик, эффективность которого не снижается на протяжении длительного времени.

Список использованной литературы

- Балмасова И.П., Еремина О.Ф., Гулятьев М.М. и др. (2007) Иммунологические и аллергологические аспекты клинического применения макролидов. Рос. аллергол. журн., 3: 12–19.
- Мостовой Ю.М. (2000) Антибиотикотерапия при бронхиальной астме. Укр. пульмонол. журн., 2: 37–40.
- Ноников В.Е. (2003) Антибактериальная терапия при инфекционно-зависимой бронхиальной астме. Справочник поликлинического врача, 5: 13–17.
- Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. (2005) Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического применения в XXI веке? Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 7(4): 369–392.
- Синопальников А.И. (2010) Бронхиальная астма, инфекция *Chlamydia pneumoniae* и макролиды: дискуссия продолжается. Здоров'я України, 3(232): 60–61.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. (2009) Потенциал применения спирамицина в современной клинической практике. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 11(3): 218–238.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. (1998) Макролиды в современной клинической практике. Русич, Смоленск, 303 с.
- Яковлев С.В. (2006) Спирамицин (Ровамицин): вторая молодость макролидного антибиотика. Трудный пациент (<http://t-pacient.ru/articles/6622/>).
- Smith C.R. (1988) The spiramycin paradox. J. Antimicrob. Chemother., 22 Suppl. B: 141–144.

Получено 24.02.2017

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. К атипичным респираторным патогенам относят:

- *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
- *M. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *C. pneumoniae*
- *S. aureus*
- *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*

2. С какой частотой атипичные возбудители являются причиной инфекционного обострения БА?

- 5–30%
- 30–60%
- 1–5%

3. Активны ли макролиды в отношении атипичных возбудителей?

- да
- нет

4. Активны ли β-лактамы антибиотики в отношении атипичных возбудителей?

- да
- нет

5. Активны ли макролиды в отношении типичных возбудителей?

- да

- нет

6. Какие антибиотики нецелесообразно назначать при инфекции дыхательных путей, вызванной атипичной флорой?

- тетрациклины
- фторхинолоны
- макролиды
- β-лактамы

7. Какая группа антибиотиков предпочтительна при инфекциях дыхательных путей, вызванных полимикробной флорой?

- цефалоспорины
- аминопенициллины
- защищенные аминопенициллины
- макролиды
- линкозамиды

8. Можно ли назначить пациенту с БА β-лактамы антибиотики?

- да
- нет

9. Какие антибиотики рекомендованы пациентам с инфекционным обострением БА?

- макролиды
- фторхинолоны
- доксицилин
- все вышеперечисленные

10. Может ли спирамицин воздействовать на стрептококки и пневмококки, устойчивые к 14- и 15-членным макролидам?

- да
- нет

11. Как классифицируют спирамицин по химической структуре?

- 14-членный макролид
- 15-членный макролид
- 16-членный макролид

12. Как классифицируют спирамицин по происхождению?

- синтетический
- полусинтетический
- природный

13. Могут ли эритромицин-резистентные бактерии сохранять чувствительность к спирамицину?

- да
- нет

14. На каких сроках беременности разрешено применять спирамицин?

- в III триместр
- в IV триместр
- на любых сроках беременности

15. Какой из перечисленных препаратов имеет наименьшую способность к лекарственному взаимодействию среди макролидов?

- эритромицин
- азитромицин
- мидекамицин
- кларитромицин
- джозамицин
- спирамицин

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, в/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____