

Застосування спіраміцину в клінічній практиці

Л.В. Хімюн, О.Б. Ященко, С.В. Данилюк, Т.О. Ситюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Огляд присвячений актуальній проблемі сучасної медицини – антибактеріальній терапії різних захворювань із застосуванням 16-членного макролідного антибіотика спіраміцину. В огляді розглянуті основні властивості спіраміцину, що визначають його місце в сучасній клінічній практиці.

Ключові слова: макроліди, спіраміцин, антибіотикотерапія, антибіотикорезистентність, антибіотикочутливість.

Створення та впровадження в клінічну практику антибактеріальних лікарських засобів – одне з найбільш значущих досягнень медицини, що сприяє зниженню летальності та збільшенню тривалості життя людини.

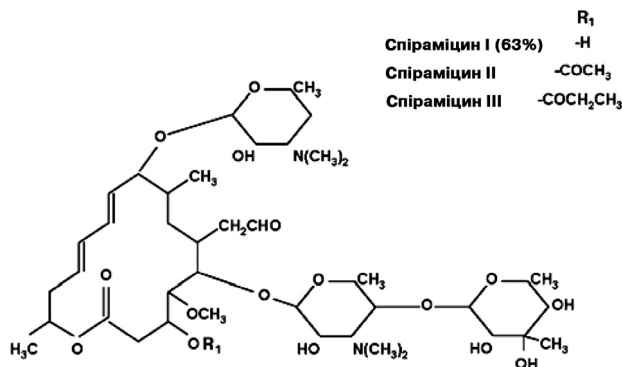
У медичній практиці антибіотичними препаратами називають речовини природного або напівсинтетичного походження, які мають властивість пригнічувати ріст деяких живих клітин. На сьогодні відомо більше шести тисяч антибіотиків різних груп. Однак тільки не більше 8–10% з них є ефективними та безпечними при лікуванні різних інфекцій людини.

Макроліди є одними з найбільш використовуваних антибіотиків при великому спектрі різних інфекційних захворювань. На відміну від пеніцилінів та цефалоспоринов цей клас препаратів діє не тільки на такі типові бактерії, як пневмококи і стафілококи, але й на атипові внутрішньоклітинні збудники (хламідії, уреоплазми, мікоплазми та деякі найпростіші). Макроліди відрізняються здатністю створювати високі внутрішньоклітинні концентрації, що найбільш виражено у 16-членных макролідів. Представників цієї групи антибіотиків прийнято вважати найбезпечнішими антибактеріальними препаратами (табл. 1).

У даному огляді представлені основні характеристики природного макролідного антибіотика спіраміцину та оцінка потенціалу його застосування в сучасній клінічній практиці.

Основні характеристики спіраміцину

Хімічна структура. Спіраміцин – природний макролід, що продукується *Streptomyces ambofaciens*, був відкритий в 1954 р., через 2 роки після отримання першого макролідного антибіотика – еритроміцину. Його молекула складається з трьох близьких за хімічною структурою сполук: спіраміцину I, спіраміцину II і спіраміцину III, основним з яких є спіраміцин I (63%). Макроциклічне лактонне кільце, яке складає основу хімічної структури всіх антибіотиків-макролідів, в молекулі спіраміцину містить 16 атомів вуглецю, до нього приєднано три вуглеводних залишку: форозамін, мікаміноза



Мал. 1. Хімічна структура спіраміцину

і мікароза, тобто спіраміцин, на відміну від еритроміцину, належить до групи 16-членных макролідів (мал. 1).

Спіраміцин на відміну від еритроміцину значно більш стабільний у кислому середовищі. Модифікована в порівнянні з 14-членними макролідами структура спіраміцину зумовлює особливості його антибактеріальної дії та розвиток резистентності мікрофлори, фармакокінетики, лікарської взаємодії і переносимості хворими.

Механізм дії. Механізм дії спіраміцину, як і всіх макролідів, пов'язаний з порушенням синтезу білка на рибосомах бактеріальної клітини. Молекули макролідів пасивно проникають всередину клітини і зворотно зв'язуються з 50S-субодиницею рибосоми. Однак на відміну від 14-членных макролідів, спіраміцин здатний з'єднуватися не з одним, а з трьома (I–III) доменами субодиниці, що, можливо, забезпечує більш стійке зв'язування з рибосомою і відповідно більш тривалий антимікробний ефект.

Зазвичай макроліди відносять до препаратів з бактеріостатичним типом дії. Однак певною мірою характер їхнього антимікробного ефекту залежить від концентрації у вогнищі інфекції, виду мікроорганізму, фази його розвитку і ступеня мікробного обмінення. Так, для спіраміцину було встановлено, що у високих концентраціях (що в 2–4 рази перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації – МПК) щодо таких мікроорганізмів, як β-гемолітичний стрептокок серогрупи А (БГСА, *S. pyogenes*), пневмокок, менінгокок, збудники кашлюку та дифтерії, особливо коли вони знаходяться у фазі росту, він здатний виявляти бактерицидну дію й має найбільш виражену бактерицидність у порівнянні з іншими макролідами. Крім того, для спіраміцину характерний найбільш трива-

Таблиця 1

Класифікація макролідних антибіотиків

14-членні	15-членні (азаліди)	16-членні
<i>Природні</i>		
Еритроміцин		Спіраміцин
Олеандоміцин		Джозаміцин
		Мідекаміцин
<i>Напівсинтетичні</i>		
Кларитроміцин	Азитроміцин	Мідекаміцину ацетат
Рокситроміцин		

Фактори, що забезпечують ефективність спіраміцину *in vivo* («парадокс спіраміцину»)

Фактори	Ефективність, що забезпечується
Високі тканинні концентрації	Високий інгібівний коефіцієнт – "тканинна концентрація/МПК". Дія на збудників з високою МПК <i>in vitro</i>
Високі внутрішньоклітинні концентрації	"Цидна" дія на внутрішньоклітинних збудників
Високі концентрації в нейтрофільних гранулоцитах і макрофагах	Транспорт у вогнища запалення. Посилення функцій фагоцитарних клітин: хемотаксису, фагоцитозу, кілінгу. Синергізм антибактеріальної дії спіраміцину і фагоцитів
Постантибіотичний ефект	Переважно відносно <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Постантибіотичний суб-МПК-ефект	Зниження адгезивних властивостей стрептококів і стафілококів
Підвищення активності в присутності сироватки крові	Дія на збудників з високою МПК <i>in vitro</i>
Імуномодульовальні властивості	Супресія Т-лімфоцитів, гальмування утворення інтерлейкіну-2 і зниження ризику аутоімунних уражень. Підвищення продукції інтерлейкіну-6 і регуляція функціональної активності фагоцитів

лий серед усіх макролідів постантибіотичний ефект (ПАЕ) щодо штамів *S. pneumoniae* (3,9 год для спіраміцину vs 2,33 год для еритроміцину після 4-годинної експозиції) і *S. aureus* (9 год для спіраміцину vs 5 год для еритроміцину після 5-годинної експозиції) і додаткові ефекти під час постантибіотичної фази, що призводять до морфологічних і фізіологічних змін культур мікроорганізмів, які також можуть мати клінічне значення для успішної терапії інфекцій.

Спектр активності. За спектром антимікробної активності спіраміцин близький до еритроміцину, однак має низьку особливостей. Спіраміцин має типовий для макролідів широкий спектр активності, який включає: грампозитивні коки (*Staphylococcus* spp., крім більшості метицилінорезистентних штамів; *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*) і палички (*Corynebacterium diphtheriae* і лістерії); грамнегативні коки (*Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*) і палички (*Bordetella pertussis*, *Pasteurella* spp., *Campylobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*); деякі анаероби (*Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp., *Clostridium* spp., *Gardnerella vaginalis*). Особливе значення для клінічної практики має активність спіраміцину відносно внутрішньоклітинних патогенів – *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*, деяких інших видів бактерій (борелій, рикетсій, *Bartonella* spp., спірохет і деяких мікобактерій), а також найпростіших (зокрема *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp., *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Isospora belli*). Слід зазначити, що спіраміцин володіє найбільш високою серед макролідів активністю проти токсоплазм і криптоспоридій.

«Парадокс спіраміцину». У низці публікацій, присвячених макролідам, наведено дані про відносну активність спіраміцину *in vitro* (у значеннях МПК) в порівнянні з іншими макролідними антибіотиками проти різних бактеріальних збудників. Однак ці відомості малоприматні для прогнозування його активності *in vivo* та ефективності в клінічній практиці при лікуванні різних інфекцій. Феномен невідповідності між помірною активністю спіраміцину *in vitro* і його високою клінічною ефективністю був вперше охарактеризований в огляді С.Р. Smith як «парадокс спіраміцину».

«Парадокс спіраміцину» пов'язаний з цілою низкою унікальних особливостей цього антимікробного препарату (АМП). Насамперед, незважаючи на загальний з іншими ма-

кролідними антибіотиками механізм дії (пригнічення синтезу білка в мікробній клітині за рахунок оборотного зв'язування з 50S-субодиницею рибосом), спіраміцин, на відміну від 14-членних макролідів, здатний зв'язуватися не з одним, а відразу з трьома доменами (I–III) зазначеної субодиниці рибосому, тобто більш міцно, що забезпечує більш тривалий антибактеріальний ефект.

Іншими факторами, які дозволяють пояснити високу ефективність спіраміцину при багатьох захворюваннях, спричинених збудниками, які проявляють помірну або навіть низьку чутливість до даного антибіотика *in vitro*, є:

- створення високих внутрішньо- і позаклітинних концентрацій, що тривало зберігаються у вогнищі інфекції;
- накопичення всередині клітин, що забезпечує бактерицидний ефект щодо внутрішньоклітинних збудників; депонується у макрофагах і нейтрофільних гранулоцитах, спіраміцин надходить у вогнища запалення; крім того, він підсилює фагоцитарну активність;
- яскраво виражений постантибіотичний ефект, тобто збереження інгібівного впливу на розмноження бактерій навіть після зникнення з крові або вогнища запалення (у цьому відношенні спіраміцин перевершує багато інших макролідів);
- імуномодульовальний ефект, заснований на здатності гальмувати утворення інтерлейкіну-2 і стимулювати фагоцитоз.

Фактори, що забезпечують ефективність спіраміцину *in vivo*, підсумовані в табл. 2.

Резистентність мікрофлори

Сьогодні немає жодної країни в світі, де не відзначалися б випадки набутої резистентності «типових» бактеріальних збудників позалікарняних інфекцій (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) до АМП, що традиційно використовуються для їхнього лікування. У цілому, за останнє десятиліття у світі відзначається загальна тенденція до зростання резистентності зазначених мікроорганізмів до різних класів АМП (пеніцилінів, макролідів, тетрациклінів, котримоксазолу). При цьому профіль чутливості «атипових» патогенів (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) залишився відносно незмінним.

Основні механізми резистентності. Одним з механізмів резистентності мікроорганізмів до 14-членних макролідів є модифікація мішені, яка полягає в метилюванні 23S-рибосомальної РНК в результаті дії бактеріальних метилаз – MLSB – тип резистентності, що зумовлює резистентність до 14-, 15-, 16-членних макролідів і лінкозамідів. Спіраміцин та інші 16-членні макроліди володіють низьким потенціалом індукції метилаз, унаслідок чого вважається, що при їхньому

Основні фармакокінетичні параметри спіраміцину та інших макролідів
(Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 1998; Страчунский Л.С., Веселов А.В., 2005; в модифікації)

Параметри	Еритро- міцин	Кларитро- міцин	Рокситро- міцин	Диридро- міцин	Азитро- міцин	Спіра- міцин	Джоза- міцин	Мідека- міцин
Стабільність в кислому середовищі (при pH<7)	Низька	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Вплив їжі на всмоктування	v	Немає	Слабке	^	Слабке	Немає	Немає	Слабке
Біодоступність, %	30-65	50-55	50	6-14	40	30-40	Немає даних	30-40
Максимальна (пікова) концентрація в сироватці крові (С _{max}), 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
Час досягнення пікової концентрації в сироватці крові (Т _{max}), год	6	2-3	2	4-5	2,5-3	3-4	1-2	0,75-1
Період напіввиведення (Т _{1/2}), год	1,5-2,5	3-7	10-12	30-44	55	4,5-6,5*	0,9-2**	0,88
Кратність вживання	4	2	1-2	1	1	2-3	2-3	3
Зв'язування з білками плазми, %	74	70	96	30	50	18	15	47
Об'єм розподілу (V _d), л	0,9 л/кг	200-300	Немає даних	800	31 л/кг	383-400	~300	Немає даних
Співвідношення концентрацій "тканина / сироватка крові"	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
Акумуляція в нейтрофільних гранулоцитах і макрофагах (співвідношення концентрацій "клітина / позаклітинний простір")	2-40	~ 12	14-60	~ 80	40->500	20-30	13-20	13-20

Примітки: * – у літніх пацієнтів збільшується до 9,8 год; ** – у літніх пацієнтів збільшується до 3,5 год, значно подовжується у пацієнтів з цирозом печінки; *** – тільки в тканині мигдаликів.

застосуванні існує більш низька ймовірність розвитку резистентності, зумовленої цим механізмом. Спіраміцин зберігає активність щодо штамів з механізмами резистентності, зумовленими *теf*-генами. Необхідно також пам'ятати про наявність значно більш рідкісних механізмів резистентності, пов'язаних з порушенням проникності клітинної стінки (*S. epidermidis*), ферментативною інактивацією, заміною нуклеотидів в 23S-рибосомальної РНК і мутаціями у консервативних послідовностях рибосомальних білків L4, L16, L22. Отже, мікрофлора, стійка до еритроміцину та інших 14-членних макролідів, може зберігати чутливість до спіраміцину. Поширеність різних фенотипів резистентності серед різних видів мікроорганізмів може значно варіювати в різних країнах і регіонах.

Застосування макролідів і селекція антибіотикорезистентних штамів. Відомо, що поширеність набутої резистентності мікроорганізмів до різних препаратів значною мірою залежить від політики застосування та загальних показників вживання АМП у певній країні або регіоні. У низці досліджень, проведених як на міжнародному рівні, так і в окремих країнах, було переконливо доказано, що рівень резистентності до макролідів у пневмококів і піогенних стрептококів певною мірою залежить від вживання макролідів. У той самий час продемонстрована неоднакова здатність різних АМП провокувати виникнення і поширення антибіотикорезистентності до певних класів препаратів, що представляє безперечний практичний інтерес для визначен-

ня політики застосування антибіотиків, як на локальному, так і на національному та міжнародному рівнях.

Поширеність резистентності до макролідів у пневмококів і патогенних стрептококів виявляється нижчою в тих країнах, де широко застосовують макроліди з короткою тривалістю дії (наприклад еритроміцин і спіраміцин), на відміну від країн, де переважно використовують препарати з середньою (кларитроміцин, рокситроміцин) або великою (азитроміцин) тривалістю дії. Більш того, встановлено, що переважне використання в країнах ЄС кларитроміцину супроводжується переважанням у пневмококів (у 84% випадків) механізму резистентності до макролідів, пов'язаного з наявністю *erm(B)*-гена, що зумовлює MLSB-тип резистентності (стійкість до всіх макролідів і лінкозамідів).

З урахуванням отриманих даних для зменшення ризику селекції резистентних штамів в широкій амбулаторній практиці може виявитися виправданим застосування макролідів з короткою тривалістю дії, серед яких безперечними перевагами з точки зору фармакокінетики та переносимості володіє спіраміцин.

Фармакокінетика спіраміцину

За своїми фармакокінетичними (ФК) характеристиками спіраміцин, в цілому, є «золотою серединою» у низці інших макролідів, що істотно розрізняються за ФК-параметрами (табл. 3).

Концентрації спіраміцину в тканинах і середовищах організму після вживання всередину

Тканина / середовище	Добова доза, г	Тривалість вживання, дні	Час після вживання, год	Концентрація в тканині / середовищі, мг/кг або мг/л
Передміхурова залоза	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
М'язи	2	16	12	27
Кістки	1	-	12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезінка	3	10	240	6,8
Печінка	3	10	240	5,9
Нирки	3	10	240	6,1
Легені	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхіальний секрет	1	2	1	2
	1	2	6	6
Мигдалики	3	1	-	29,5

На відміну від еритроміцину, спіраміцин не піддається руйнівній дії соляної кислоти в шлунку, їжа не впливає на його всмоктування, що дозволяє вживати спіраміцин внутрішньо незалежно від споживання їжі. Абсорбція спіраміцину відбувається не тільки в проксимальних, а й в дистальних відділах травного тракту (ТТ).

Біодоступність спіраміцину становить 30–40% (для інших макролідів – від 6% у диритроміцину і до 50–55% у кларитроміцину). Спіраміцин в мінімальному ступені зв'язується з білками плазми (18%) у порівнянні з іншими макролідами (від 30% у диритроміцину і до 92% у рокситроміцину), в результаті чого >80% спіраміцину знаходиться в крові в активному стані. Крім того, зв'язування спіраміцину з білками плазми слабе, що забезпечує добре проникнення в тканини і є запорукою від лікарських взаємодій, зумовлених висиненням препарату з його пов'язаної з білком форми.

Розподіл. Завдяки високій ліпофільності спіраміцин добре розподіляється в організмі, проникаючи в численні тканини і середовища. Інтегральним відображенням високої здатності спіраміцину проникати в тканини є великий об'єм розподілу – 383 л, який безпосередньо пов'язаний з тим, що антибіотик створює дуже високі і стабільні тканинні концентрації, причому у великих кількостях накопичується всередині клітин.

Пікова концентрація (С_{max}) спіраміцину в крові досягається в середньому через 3–4 год після вживання препарату всередину. Величина С_{max} залежить від дози: при вживанні всередину 1 г спіраміцину вона становить 0,39–1,38 (у середньому 0,96) мг/л, а при вживанні 2 г – 0,89–3,38 (у середньому 1,65) мг/л. Пікова концентрація також залежить від способу введення: при внутрішньовенному введенні 0,5 г вона досягає, в середньому, 2,28 мг/л (від 1,54 до 2,88 мг/л). Період напіввиведення спіраміцину становить 4,5–6,5 год, а у літніх людей може збільшуватися до 9 год. Зазначена величина періоду напіввиведення разом з тривалим постантибіотичним ефектом спіраміцину відносно стафілококів і пневмококів (4–9 год) забезпечують зручний режим застосування препарату 2–3 рази на добу.

Важливою перевагою більшості макролідів, у тому числі спіраміцину, є їхня здатність добре проникати в тканини і створювати високі тканинні концентрації, що довгостроково зберігаються та перевищують такі в крові. Завдяки високій ліпофільності спіраміцин добре проникає в численні тканини і середовища організму, що підтверджується відносно великим об'ємом розподілу (V_d) препарату, і створює в них концентрації у 4–20 разів вищі, ніж виявляються в сироватці крові (табл. 4)

Спіраміцин здатний накопичуватися в багатьох відділах

респіраторного тракту. Його високі концентрації, які набагато перевищують концентрації в крові, визначаються як в тканинах верхніх відділів дихальних шляхів – мигдаликах, аденоїдах, слизових оболонках придаткових пазух носа, особливо при їхньому запаленні або гіперплазії (від 10 до 40 мг/л), так і в нижніх відділах, включаючи легеневу тканину (нормальну і ателектазовану), бронхіальний секрет, мокротиння.

Безсумнівно, що зазначені концентрації в тканинах верхніх і нижніх відділів респіраторного тракту значно перевершують значення МПК спіраміцину *in vitro* щодо основних збудників інфекцій дихальних шляхів (тонзиллофарингіту, синуситу, негоспітальної пневмонії – НП).

Примітно, що період напіввиведення спіраміцину з тканини легенів становить 36 год (для еритроміцину – всього 4,9 год). При порівнянні концентрацій спіраміцину в легеневій тканині в інтервалі від 1 до 10 год після вживання відзначається наростання рівня препарату, і навіть через 10 діб (240 год) після вживання спіраміцину в тканині легенів все ще визначаються його концентрації на рівні 1,5 мг/кг.

Високі і стабільні концентрації спіраміцину в дихальних шляхах багато в чому зумовлені його сприятливою тканиною фармакокінетикою. Спіраміцин добре проникає в альвеолярні макрофаги і рідину, що вистилає альвеоли, створюючи концентрації, які істотно перевищують такі, що визначаються в сироватці крові і слизовій оболонці бронхів. Концентрації спіраміцину всередині клітин, особливо фагоцитарних (альвеолярні макрофаги, нейтрофільні гранулоцити), перевищують концентрації у позаклітинному середовищі і сироватці крові в 20–30 разів. Цікаві дані про ФК-параметри – С_{max}, ПФК і T_{1/2} спіраміцину в дихальних шляхах та відносно проникнення препарату в альвеолярну рідину і альвеолярні макрофаги, які достовірно відображають високе накопичення і тривале збереження антибіотика в цих структурах.

З підвищенням дози спіраміцину має місце пропорційне збільшення внутрішньоклітинних концентрацій препарату. При цьому важливо, що внутрішньоклітинний спіраміцин не піддається клітинному метаболізму і знаходиться в клітинах в активному стані. Показова динаміка внутрішньоклітинних концентрацій спіраміцину в порівнянні з еритроміцином. Через 3 год після введення рівень спіраміцину в альвеолярних макрофагах і нейтрофільних гранулоцитах був нижчий, ніж еритроміцину. Однак через 24 год після введення концентрація спіраміцину в них досягала дуже високого рівня – близько 20 мг/л і зберігалася стабільною через 48 год після введення, в той час як еритроміцин в фагоцитах вже не визначався. Наявність спіраміцину в фагоцитарних клітинах визначалась і через 7 днів після введення препарату. У

підсумку період напіввиведення спіраміцину з альвеолярних макрофагів склав 69 год, а з нейтрофільних гранулоцитів – 30 год, в той час як для еритроміцину він в обох випадках склав 4,2 год.

Про високу активність спіраміцину проти провідних збудників інфекцій дихальних шляхів, таких, як БГСА, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. pneumoniae*, можна судити на підставі величини терапевтичного індексу, який визначають як відношення концентрації препарату у вогнищі інфекції до МПК антибіотика для збудника інфекції.

Крім того, при курсовому вживанні спіраміцину створюються терапевтичні концентрації його в слині, яснах, альвеолярних відростках і слинних залозах. Високі рівні спіраміцину, що перевершують його концентрації в крові, створюються в м'язах, кістках, нирках, селезінці, печінці, в запальному секреті, ексудаті при опіках. Високі концентрації відзначаються в передміхуровій залозі, органах і тканинах малого таза (маткові труби, яєчники, міометрій), слизових оболонках зовнішніх статевих органів. Як і інші макроліди, спіраміцин погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, навіть при запаленні мозкових оболонок.

Дослідження ФК спіраміцину при вагітності встановлено, що препарат виявляють у високих концентраціях у плаценті і амніотичній рідині при відсутності будь-яких несприятливих впливів препарату на перебіг вагітності, стан плода та новонародженої дитини, у зв'язку з чим він рекомендується для лікування токсоплазмозу у вагітних з метою профілактики інфікування плода. Особливістю спіраміцину також є його здатність проникати в грудне молоко.

Наведені вище фармакодинамічні і фармакокінетичні особливості спіраміцину є обґрунтуванням можливості його клінічного застосування при інфекціях дихальних шляхів, ородентальних інфекціях, бактеріальних інфекціях шкіри і м'яких тканин, урогенітальному хламідіозі та низці інших інфекцій, спричинених «типovими» і «атиповими» бактеріями і деякими найпростішими, у тому числі у вагітних жінок.

Метаболізм. Спіраміцин практично не метаболізується в організмі.

Екскреція. Основним екскретивним органом для спіраміцину є печінка. Виведення здійснюється переважно через біліарну систему (рівень препарату в жовчі приблизно в 40 разів перевищує його концентрації в сироватці) і далі з випорожненнями. Частина антибіотика може зазнавати повторної реабсорбції з кишечника. Із сечею екскретується тільки близько 5–15% спіраміцину. На відміну від кларитроміцину та рокситроміцину, дози яких повинні коригуватися при порушенні функції нирок (при зниженні кліренсу креатиніну менше 30 і 15 мл/хв відповідно), при застосуванні спіраміцину у пацієнтів з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Період напіввиведення спіраміцину може в 2 рази подовжуватися у літніх людей.

Спіраміцин піддається лише незначному метаболізму в печінці. При цьому ймовірність виникнення токсичних проявів з боку печінки вкрай мала, позаяк, на відміну від 14-членних макролідів, 16-членні (зокрема спіраміцин) метаболізуються без утворення нітрузоалканових форм, що володіють гепатотоксичністю. Таким чином, спіраміцин має переваги з точки зору безпеки перед 14-членними макролідами навіть у пацієнтів з печінковою недостатністю.

Безпека та переносимість спіраміцину

За профілем безпеки спіраміцин перевершує еритроміцин і низку інших 14-членних макролідів: частота небажаних лікарських реакцій (НЛР) еритроміцину – близько 20–30%, кларитроміцину – 15–30%, не поступаючись азитроміцину і джозаміцину (частота НЛР – близько 10%).

Найбільш частими небажаними реакціями макролідів, які відзначаються у 15–20% пацієнтів при лікуванні еритроміцином і приблизно у 5% хворих на тлі терапії іншими макролідами, є порушення з боку ТТ, які проявляються біллю і неприємними відчуттями в епігастрії, нудотою, блюванням, діареєю, рідко – змінами смаку. Діарея в основному пов'язана з прокінетичним ефектом (здатністю стимулювати моторику ТТ), найбільш вираженим у еритроміцину і меншою мірою – у інших 14-членних макролідів.

Спіраміцин не має прокінетичної активності та значно рідше зумовлює НЛР з боку ТТ, а також прояви гепатотоксичності. Диспепсичні розлади мають, як правило, слабкий і тимчасовий характер. При вживанні спіраміцину описані поодинокі випадки розвитку холестатичного гепатиту і помірного підвищення активності трансаміназ, в той час як при застосуванні низки інших макролідів (насамперед еритроміцину та кларитроміцину) ці порушення зустрічаються більш часто. Малу ймовірність пошкодження печінки при використанні спіраміцину пов'язують з особливостями його структури, а саме – з наявністю 16-членного лактонного кільця, внаслідок чого він, на відміну від 14-членних макролідів, не метаболізується до нітрузоалканових форм, які можуть надавати гепатотоксичну дію.

При внутрішньовенному введенні еритроміцину або кларитроміцину зрідка відзначаються небажані реакції з боку центральної нервової системи (головний біль, запаморочення, порушення слуху). До рідкісних НЛР макролідів належить і кардіотоксичність – подовження інтервалу Q–T на ЕКГ, мерехтіння і тріпотіння шлуночків, які також описані після внутрішньовенного введення еритроміцину. Для спіраміцину зазначені прояви нейро- і кардіотоксичності не характерні.

При застосуванні спіраміцину іноді відзначаються парестезії і гіпестезії кінцівок у періоральній області, оніміння кінчика язика і пальців рук, причому частіше у жінок; як правило, ці НЛР не вимагають припинення терапії препаратом. У деяких випадках може спостерігатися слабка транзиторна неспецифічна еритема. Істинно алергічні реакції на спіраміцин у вигляді висипок, васкулітів, еозинофілії, тромбоцитопенії виникають дуже рідко.

Застосування спіраміцину у вагітних жінок. Особливе значення має доведена більш ніж 50-річним досвідом клінічного застосування безпека терапії спіраміцином інфекцій на будь-яких термінах вагітності.

Є дані стосовно тератогенної дії еритроміцину, яка, ймовірно, пов'язана з його впливом на специфічні калієві канали (IKr) в серці, кодовані геном людини hERG (human ether a-go-go related gene), які відіграють важливу роль у регуляції серцевого ритму в період раннього ембріогенезу, ще до того, як завершені процеси іннервації в серці (на 5–9-у тижнях вагітності). У дослідженнях *in vitro* встановлено, що серед макролідів найбільш вираженою здатністю впливу на IKr-канали володіють кларитроміцин, рокситроміцин, еритроміцин, джозаміцин і олеандоміцин. Подібні ефекти не описані у спіраміцину і азитроміцину.

Лікарські взаємодії

Метаболізуючись в печінці, спіраміцин не впливає на активність ферментної системи цитохрому P450, тому при його застосуванні відсутній ризик лікарських взаємодій, характерних, наприклад, для 14-членних макролідів (еритроміцину, кларитроміцину та ін.). Таким чином, спіраміцин може без ризику призначатися пацієнтам з супутніми захворюваннями, які отримують лікування теофіліном, карбамазепіном, циклоспорином, бромкриптином, дизопірамідом, цизапридом та іншими препаратами, що метаболізуються за участю цитохрому P450. Спіраміцин не впливає на ФК дігоксину, варфарину, кортикостероїдів і оральних контра-

цептивів. Для спіраміцину описані тільки лікарські взаємодії з препаратами, що містять дигідровані алкалоїди ріжків (виражена вазоконстрикція при спільному застосуванні), а також у комбінації з леводопою і карбідопою (збільшення періоду напіввиведення леводопи). Таким чином, спіраміцин є найбільш безпечним серед макролідів з точки зору мінімального ризику виникнення лікарських взаємодій.

Показання до призначення спіраміцину в клінічній практиці

Спіраміцин застосовується в клінічній практиці при інфекціях верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів, при стоматологічних, деяких урогенітальних і шкірних інфекціях, токсоплазмозі, а також при лікуванні криптоспоридіозу у пацієнтів з імунodefіцитом. У низці країн спіраміцин застосовується для санації носіїв менінгокока і призначається профілактично після контакту з хворим на менінгококовий менінгіт. Крім того, спіраміцин використовується для профілактики ревматизму у пацієнтів з алергією на пеніцилін і для лікування бактеріоносійства збудників кашлюку та дифтерії.

За більш ніж 50-річний період використання в клінічній практиці спіраміцин зарекомендував себе як ефективний і безпечний антибіотик при застосуванні у різних категорій пацієнтів, у тому числі у дітей, вагітних, літніх пацієнтів. Клінічна ефективність і безпека препарату підтверджена в численних порівняльних і непорівняльних дослідженнях при різних інфекціях.

Протипоказання і запобіжні заходи

Ураховуючи високу безпеку спіраміцину, існує дуже ма-

ло протипоказань до його призначення, а саме: гіперчутливість до спіраміцину, що виявляється вкрай рідко; дитячий вік (обмежене вживання дітям до 6 років через ризик розвитку задухи при ковтанні таблетки); годування груддю. З обережністю слід призначати спіраміцин пацієнтам з обструкцією жовчних проток або печінковою недостатністю.

Форми випуску та дозування

Препарат Роваміцин® (спіраміцин) від компанії Санофі випускається в таблетках, що вкриті оболонкою, у 2 дозуваннях:

- 1,5 млн МО № 16
- 3 млн МО № 10

Роваміцин® застосовується дорослим по 6–9 млн МО (2–6 таблеток на добу за 2–3 вживання); дітям віком понад 6 років – 1,5–3 млн МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2–3 вживання. Тривалість лікування визначає лікар залежно від клінічної ситуації (в середньому до 10 днів).

ВИСНОВКИ

Клінічно значущі особливості природного 16-членного макролідного антибіотика спіраміцину, такі, як антимикробний спектр, фармакокінетичні параметри, унікальні особливості дії *in vivo*, відомості про клінічну та мікробіологічну ефективність, профіль безпеки, підтверджені більш ніж півстолітнім досвідом його клінічного застосування, дозволяють даному АМП посідати гідне місце серед інших макролідів в сучасній клінічній практиці.

У XXI сторіччі Роваміцин® залишається одним з дуже небагатьох природних антибіотиків, які витримали випробування часом і зберігають своє клінічне значення навіть сьогодні, на тлі зростання резистентності мікроорганізмів і зниження швидкості появи нових препаратів.

Применение спирамицина в клинической практике

Л.В. Химион, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк, Т.А. Ситюк

Обзор посвящен актуальной проблеме современной медицины – антибактериальной терапии различных заболеваний с использованием 16-членного макролидного антибиотика спирамицина. В обзоре представлены основные характеристики спирамицина, которые определяют его место в современной клинической практике.

Ключевые слова: макролиды, спирамицин, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, антибиотикочувствительность.

Advantages of spiramycin in clinical practice

L. Khimion, O. Yashchenko, S. Danyliuk, T. Sytiuk

The review is dedicated to the actual problem of medicine – antibacterial therapy of the different diseases with the use of 16-membered ring macrolide – spiramycin. The main characteristics of spiramycin, which validate its place in clinical practice are described at the article.

Key words: macrolides, spiramycin, antibacterial therapy, antibiotic resistance, antibiotic sensitiveness.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Яценко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Данилюк Светлана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Ситюк Татьяна Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

(Список литературы находится в редакции)

Статья поступила в редакцию 22.04.2015