

Макролиды и спирамицин: данные доказательной медицины

Ежедневная деятельность практического врача невозможна без применения антибактериальных препаратов. Основным показанием для их назначения считаются бактериальные инфекции дыхательных путей.

Ключевыми возбудителями инфекционных заболеваний респираторного тракта являются типичные микроорганизмы (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), атипичные патогены (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) и другие микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) (Синопальников А. И., 2005). Рост и жизнедеятельность этих патогенов подавляют антибиотики нескольких групп: β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. При внебольничных пневмониях и других негоспитальных инфекциях дыхательных путей преимущественно используются именно эти группы антибактериальных средств; в первую очередь, как правило, назначаются β-лактамы и макролиды, а фторхинолоны применяются в качестве препаратов резерва.

Макролиды

К значимым преимуществам макролидов, выгодно отличающим их от других групп антибактериальных средств, относят высокую активность в отношении атипичных возбудителей и *S. pneumoniae*, способность проникать внутрь клеток и оказывать дополнительное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие; немаловажными являются их высокая эффективность и хорошая переносимость. На протяжении последних нескольких лет опубликованы результаты многочисленных систематических обзоров и метаанализов, подтвердивших благоприятное влияние макролидов на уровень летальности при различных заболеваниях, показатели функции легких и качество жизни пациентов с респираторной патологией. Ознакомимся с некоторыми из них.

Внебольничная пневмония

Назначая антибиотикотерапию пациентам с внебольничной пневмонией, практические врачи часто встают перед дилеммой: назначить монотерапию β-лактамом или использовать комбинацию β-лактама и макролида? Ответ на этот вопрос можно найти в нескольких недавно опубликованных систематических обзорах и метаанализах. Например, N. Horita и соавт. (2016), авторы метаанализа 2 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=1975), 1 нерандомизированного контролируемого исследования (n=1011), 11 обсервационных исследований (n=33 332), доказали, что уровень смертности от всех причин при использовании комбинации β-лактама и макролида значительно меньше, чем в случае монотерапии β-лактамом (отношение шансов (ОШ) 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69-0,92; p=0,002).

В другой работе, основанной на анализе 17 обсервационных исследований и 3 РКИ, в которых сравнивалась эффективность различных режимов антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, сделаны подобные выводы (Lee J. et al., 2016). Показано, что раннее назначение антибиотика (в течение 4-8 ч с момента госпитализации) сопровождается относительным снижением смертности на 5-43% (данные 4 обсервационных исследований; исследуемая популяция от 2878 до 1 170 022 больных). Авторы 1 РКИ (n=580), вошедшего в этот метаанализ, не смогли доказать сопоставимую результативность монотерапии β-лактамом и комбинации β-лактама и макролида; они получили данные о превосходстве сочетанной терапии β-лактамом и макролидом в поддержании клинической стабильности пациентов к 7-му дню стационарного лечения (абсолютные различия 7,6%). В 6 из 8 обсервационных исследований (исследуемая популяция от 1188 до 24 780 пациентов) установлено, что по сравнению с монотерапией β-лактамом комбинация β-лактама и макролида позволяет достичь относительного снижения краткосрочной летальности на 26-68%.

Тяжелое течение внебольничной пневмонии предполагает проведение лечения в стационарных условиях и назначение комбинированной терапии макролидами/фторхинолонами и β-лактамами. Предусматривая возможность назначения комбинированной антибиотикотерапии, современные руководства не называют максимально эффективную и безопасную комбинацию противомикробных препаратов. Авторы недавних метаанализов утверждают, что в таких случаях наиболее целесообразно использовать сочетание β-лактама и макролида. Так, J. Lee и соавт. (2017), изучив данные 8 РКИ, сравнивавших эффективность комбинации β-лактама/макролида (n=2273)

и β-лактама/фторхинолона (n=1600), установили, что общая летальность при использовании β-лактама/макролида была ниже, чем при применении β-лактама/фторхинолона (19,4 vs 26,8%); выявленные различия оказались статистически значимыми (относительный риск (ОР) 0,68; 95% ДИ 0,49-0,94; p=0,02). Кроме того, длительность стационарного лечения у пациентов, получавших β-лактама/макролид, была значительно меньше по сравнению с таковой у больных, принимавших β-лактама/фторхинолон (средние различия -3,05 дня; 95% ДИ от -6,01 до -0,09 дня; p=0,04).

K. Vardakas и соавт. (2017) также представили данные, подтверждающие целесообразность использования комбинации β-лактама и макролида: среди госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией показатель смертности при назначении β-лактама/фторхинолона превосходил таковой при использовании β-лактама/макролида (ОР 1,33; 95% ДИ 1,15-1,54).

Бронхиальная астма

Назначение макролидов при обострении бронхиальной астмы может способствовать улучшению функции легких. К такому выводу пришли J. Reiter и коллеги (2013), авторы метаанализа 12 РКИ. Они доказали, что терапия макролидами сопровождается увеличением максимальной скорости выдоха (данные 4 РКИ; n=419; взвешенная разность средних (ВРС) 6,7; 95% ДИ 1,35-12,06), уменьшением выраженности клинических проявлений заболевания (8 РКИ; n=478; ВРС -0,46; 95% ДИ от -0,60 до -0,32), повышением качества жизни (5 РКИ; n=346; ВРС 0,18; 95% ДИ 0,001-0,37), снижением гиперреактивности дыхательных путей (2 РКИ; n=131; стандартизованная разность средних (СРС) 1,99; 95% ДИ 0,46-3,52).

Благоприятное влияние макролидов на функциональную активность легких у больных бронхиальной астмой подтверждается и в работе X. Tong и соавт. (2015): длительная терапия макролидами ассоциируется с достоверным улучшением значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁; ВРС 0,11; p<0,01), максимальной скорости выдоха (СРС 0,25; p=0,001), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; ВРС 0,18; p=0,05) и индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ (ВРС 1,93; p<0,001), а также со снижением гиперреактивности дыхательных путей (СРС 0,90; p=0,04).

Бронхоэктатическая болезнь, обусловленная не мукковисцидозом

Важное место в лечении пациентов с бронхоэктатической болезнью, вызванной не мукковисцидозом, играет антибиотикотерапия. Отличительной особенностью этих случаев является превалирование атипичной микрофлоры, что делает целесообразным применение антибактериальных препаратов из группы макролидов. Эффективность их использования при бронхоэктатической болезни доказана в ряде систематических обзоров и метаанализов.

Проанализировав результаты 4 РКИ, G. Zhuo и соавт. (2014) пришли к выводу, что в отличие от плацебо назначение макролидов позволяет достоверно уменьшить частоту обострений заболевания (ОР 0,39; 95% ДИ 0,25-0,63) и улучшить функцию легких (СРС 0,37; 95% ДИ 0,16-0,58). Ученые подчеркнули хорошую переносимость макролидов: последние по сравнению с плацебо практически не провоцировали появление побочных действий (ОР 0,83; 95% ДИ 0,50-1,39).

Подобный вывод сделали L. Fan и коллеги (2015), которые выполнили метаанализ 10 РКИ (n=601). Терапия макролидами ассоциировалась со статистически значимым уменьшением частоты обострений заболевания (ОР 0,55; 95% ДИ 0,47-0,64; p<0,001), увеличением числа пациентов без частых обострений (ОШ 2,81; 95% ДИ 1,85-4,26; p<0,001), удлинением временного интервала до возникновения первого обострения (ОР 0,38; 95% ДИ 0,28-0,53; p<0,001). Макролиды превосходили контрольные препараты по таким параметрам, как предупреждение ухудшения ОФВ₁ (p=0,02), уменьшение объема мокроты (p=0,009), улучшение качества жизни (по данным опросника Госпиталя святого Георгия при патологии органов дыхания; p=0,02) и частоты эрадикации патогенных микроорганизмов (ОР 1,76; 95% ДИ 0,91-3,41; p=0,09).

Макролиды могут успешно применяться в лечении бронхоэктатической болезни у детей и взрослых. Y. Gao и соавт. (2014), утверждая, что назначение представителей

данного класса позволяет достоверно уменьшить количество пациентов, перенесших ≥1 эпизод обострения заболевания, как во взрослой (ОР 0,59; 95% ДИ 0,40-0,86; p=0,006), так и в педиатрической (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,99; p=0,04) популяции. Прием макролидов ассоциировался с уменьшением частоты обострений заболевания у взрослых (ОР 0,42; 95% ДИ 0,29-0,61; p<0,001) и детей (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35-0,71; p<0,001), а также с улучшением ОФВ₁, ФЖЕЛ и качества жизни (ВРС -6,56; 95% ДИ от -11,99 до -1,12; p=0,02) у взрослых.

Спирамицин

В обширной группе макролидов выделяется спирамицин (Ровамицин®, Санофи). Спектр активности этого антибиотика охватывает все ключевые респираторные патогены, включая атипичных возбудителей. В отличие от других макролидов к данному препарату редко развивается антибиотикорезистентность: особенности строения молекулы спирамицина защищают его от эффлюкса (активного выведения из микробной клетки).

Еще одним преимуществом препарата Ровамицин® является его уникальный механизм действия. В отличие от других макролидов (эритромицина, кларитромицина) Ровамицин® способен соединяться не с одним, а с тремя (I-III) доменами 50S-субъединицы микробной рибосомы. Более длительное связывание с микробной рибосомой обеспечивает более продолжительный (так называемый постантибиотический) эффект. Таким образом, антибактериальное действие спирамицина пролонгируется, сохраняясь на протяжении времени, необходимого для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки.

Ровамицин® создает оптимальные концентрации в тканях респираторного тракта, которые в несколько раз превышают минимальные ингибирующие концентрации для основных респираторных патогенов. Спирамицин накапливается в тканях верхних (миндалины, аденоиды, слизистая оболочка околоносовых пазух) и нижних (паренхима легких, бронхиальный секрет) дыхательных путей.

Ровамицин® характеризуется хорошим профилем безопасности: он практически не оказывает ингибирующего влияния на цитохром P450 по сравнению с другими представителями класса макролидов, что сводит к минимуму вероятность возникновения лекарственных взаимодействий. Спирамицин не обладает прокинетическими свойствами, не усиливает моторику желудочно-кишечного тракта, поэтому его прием не сопровождается возникновением боли в животе, тошноты, диареи. Безопасность спирамицина подтверждена во многих РКИ, проведенных с участием беременных и детей. При необходимости Ровамицин® может назначаться пациентам с сопутствующей соматической патологией, больным, принимающим различные медикаменты, а также беременным и детям.

Ровамицин® имеет удобную форму выпуска и схему приема: препарат выпускается в таблетках, покрытых специальной оболочкой, по 1,5 и 3 млн МЕ; рекомендованная доза для взрослых составляет 6-9 млн МЕ/сут в 2 приема, у детей весом >20 кг спирамицин назначают из расчета 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела с частотой приема 2-3 р/сут. Важно, что биодоступность Ровамицина не зависит от приема пищи.

Оригинальный спирамицин (Ровамицин®, Санофи), макролидный антибиотик с уникальными фармакокинетическими свойствами, продуцируемый *Streptomyces ambofaciens*, был синтезирован в далеком 1955 г. В настоящее время, более чем 60 лет спустя, препарат, как и раньше, активно используется в лечении инфекционных заболеваний дыхательных путей. «Спирамицин остается одним из немногочисленных природных антибиотиков, которые успешно выдержали испытание временем и сохраняют свое значение в новом тысячелетии на фоне роста резистентности микроорганизмов и снижения скорости появления новых препаратов», — утверждал профессор Л.С. Страчунский.

Спирамицин (Ровамицин®, Санофи) может использоваться для антибиотикотерапии различных бактериальных инфекций дыхательных путей: препарат обладает высокой клинической эффективностью, хорошим профилем безопасности, отлично сочетается с различными лекарственными средствами, хорошо переносится и имеет удобный режим приема.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**



Роваміцин®

Спіраміцин



- Препарат 1-ї лінії для антибактеріальної терапії гострих інфекцій дихальних шляхів*¹⁻³
- Активний по відношенню до типових та атипівих збудників²
- Створює високі концентрації в тканинах²

Склад. 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. Показання. Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзиллофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамами антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамами антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипичну пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетиголізація, ектіма, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма; інфекції ротової порожнини; негонококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамі антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким проти-показане застосування рифампіцину. Спосіб застосування та дози. Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин® рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. Побічні реакції. Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. Упаковка. Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8x2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (5x2): по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або №10 (10x1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.



*гострого риносинуситу, гострого бронхіту, ХОЗЛ у пацієнтів молодше 65 років та негоспітальної пневмонії I та III групи пацієнтів.

¹ «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит у дорослих та дітей». Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016

² Юдина Л.В. Баланс ефективності и безопасности: подходы к антибиотикотерапии острого бактериального бронхита // Здоров'я України. – 2015. – №24 (373). – с.6.

³ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» www.moz.gov.ua/ua/portal. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин®

Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесені. Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48—50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

SANOFI