

Роваміцин® — обоснованный выбор в лечении инфекций верхних дыхательных путей

Инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) — наиболее распространенные инфекционные заболевания в общей популяции и едва ли не основная причина непосещения работы или занятий в школе. В Украине ежегодно острыми респираторными инфекциями (ОРИ) болеют 10-14 млн человек, что составляет 25-30% от всей структуры заболеваний и около 75-90% инфекционной заболеваемости. Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что эта наиболее распространенная в мировой популяции группа заболеваний в последние годы имеет постоянную тенденцию к росту. Социальные проблемы, вызванные глобальной урбанизацией, более тесные контакты людей практически в любой точке земного шара и усиление межконтинентальных миграционных процессов будут способствовать их дальнейшему распространению [1].

Среди причин временной утраты трудоспособности ОРИ лидируют. В Украине показатель распространенности острых ринитов, риносинуситов и ринофарингита достиг показателя 489,9 случая на 10 тыс человек. Широкая распространенность хронического синусита в нашей стране объясняется влажным умеренным климатом в сочетании с высоким уровнем загрязненности атмосферного воздуха [1-3].

Одной из задач врача при назначении лечения ИВДП и среднего уха бактериальной этиологии является правильный выбор антибактериального препарата. Для этого необходимо учитывать следующие критерии [4]:

- вероятный возбудитель инфекции;
- спектр антибактериальной активности препарата;
- современные данные относительно резистентности потенциальных возбудителей;
- фармакокинетические характеристики препарата (способность создавать необходимые концентрации в пораженных органах и тканях, накапливаться внутри клеток);
- доказанные клиническая эффективность и безопасность.

ИВДП могут быть вызваны различными вирусами (в т. ч. риновирус, коронавирусы, вирус гриппа А и В, вирус парагриппа, респираторно-синцициальный вирус, аденовирус, метапневмовирус и энтеровирус) и бактериями, самыми распространенными из которых являются *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis* и *Haemophilus influenzae* [5-7].

Также необходимо принимать во внимание случаи присоединения вторичной бактериальной инфекции. Так, острый средний отит бактериальной этиологии осложняет, по данным разных авторов, 20-60% всех случаев острых респираторных заболеваний дыхательных путей, то есть речь идет уже о вирусно-бактериальных ассоциациях [8-11].

Сегодня в Украине принципы лечения ИВДП описаны в трех нормативных документах, основанных на принципах доказательной медицины (табл. 1).

Макролиды уже более чем 50 лет применяются в широкой клинической практике и зарекомендовали себя как одни из самых эффективных и безопасных антибиотиков. В основе их химической структуры лежит макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеродными остатками. В зависимости от количества атомов углерода макролиды имеют различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства, в том числе они способны накапливаться в высоких концентрациях в тканях и клетках, обладают длительным постантибиотическим эффектом, выражены неантибактериальными свойствами и другими ценными лечебными качествами [15].

Одним из представителей макролидов, который обладает вышеперечисленными свойствами и благоприятным профилем безопасности/эффективности в терапии инфекционной патологии ВДП является спирамицин (Роваміцин®). В таблице 2 представлен спектр его противомикробной активности в соответствии с наиболее частыми возбудителями ИВДП [16].

Таким образом, Роваміцин® оказывает бактериостатическое действие практически на всех возбудителей ИВДП.

Еще одной особенностью спирамицина является низкий уровень резистентности к нему наиболее распространенных возбудителей ИВДП, что особенно актуально в условиях глобального роста антибиотикорезистентности. На диаграммах (рис.) представлена резистентность пневмококка к антибиотикам.

Соответственно, количество резистентных к Роваміцину штаммов не превышает, по данным различных исследований, 2-4% [16].

Из-за уникальных свойств препарата Роваміцин® около 30 лет тому назад впервые заговорили о парадоксе макролидов. Феномен несоответствия умеренной активности спирамицина в отношении некоторых возбудителей *in vitro* его высокой клинической эффективности привлек внимание ученых и впоследствии был объяснен его особой фармакокинетикой (высокие тканевые и клеточные концентрации, накопление

в нейтрофилах и макрофагах, постантибиотический и суб-МПК-эффект (МПК — минимальная подавляющая концентрация) и наличием у него неантибактериальных свойств, в первую очередь иммуномодулирующих.

По своим фармакокинетическим характеристикам спирамицин занимает золотую середину среди макролидов. Его биодоступность составляет 30-40% и не зависит от приема пищи. Для спирамицина характерна минимальная степень связывания с белками плазмы, поэтому >80% препарата находится в сыворотке крови в активном состоянии. Период полувыведения составляет 4,5-6,5 ч, что наряду с продолжительным постантибиотическим эффектом в отношении стафилококков и пневмококков позволяет применять препарат 2-3 раза в сутки.

Роваміцин® легко проникает в ткани. Его концентрации в миндалинах составляют 15-49 мг/кг, в тканях легких — до 45 мг/кг, существенно превосходя значения МПК спирамицина *in vitro* в отношении возбудителей ИВДП. Он подвергается значительно меньшему метаболизму в печени, чем другие макролиды. При этом вероятность поражения этого органа крайне мала, поскольку препарат метаболизируется без образования гепатотоксичных нитрозоалкановых форм. Спирамицин выводится из организма в основном с желчью, с мочой выделяется не более 15% препарата. Коррекции дозы спирамицина у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Спирамицин не влияет на активность цитохрома P450 печени, что исключает риск лекарственных взаимодействий, характерных для 14-членных макролидов. Для него описаны взаимодействия только с дигидрированными алкалоидами спорыньи и комбинацией леводопа/карбидопа [17].

Роваміцин® способен создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в очаге воспаления и внутри клеток. Так, соотношение концентрации спирамицина в крови и макрофагах, которые доставляют антибиотик прицельно в очаг воспаления, составляет 1:33 [15].

Постантибиотический эффект Роваміцина подразумевает персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом. В его основе лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслокации. В исследовании С. Webster и соавт. было показано, что спирамицин имеет более длительный постантибиотический эффект по сравнению с эритромицином (12 против 6 ч соответственно) [18].

Основной парадокс суб-МПК-эффекта является то обстоятельство, что субингибирующие концентрации макролидов, то есть концентрации ниже МПК в ≥ 2 раза, не имеют бактерицидного или бактериостатического действия, однако они способны изменять морфологию и подавлять функциональную активность бактериальных

Таблица 1. Отечественные клинические рекомендации по ведению больных с ИВДП

Название документа	Рекомендации по выбору антибиотика в случае бактериальной инфекции
Унифицированный клинический протокол «Острый риносинусит» (приказ МЗ Украины от 02.11.2016 г. № 85) [12]. В основу этого документа были положены европейские рекомендации EPOS-2012 (Позиционный документ Европейского парламента о риносинусите и носовых полипах, 2012)	Первая линия терапии: • защищенные аминопенициллины; • макролиды (при аллергии на пенициллины; у беременных; в случае недавнего приема пациентом аминопенициллинов). Вторая линия терапии: • цефалоспорины III поколения; • фторхинолоны
Клиническое руководство «Острый тонзиллит», рекомендованное для внедрения в Украине от 30 ноября 2017 г. (приказы МЗ Украины от 29.12.2016 г. № 1422 и от 21.03.2017 г. № 302) [13]	Первая линия терапии: • аминопенициллины (при рекуррентной форме — защищенные); • макролиды (при аллергии на пенициллины). Вторая линия терапии: • цефалоспорины
Клиническое руководство «Диагностика и лечение острого среднего отита», рекомендованное для внедрения в Украине от 30 ноября 2017 г. (приказы МЗ Украины от 29.12.2016 г. № 1422 и от 21.03.2017 г. № 302) [14]	Первая линия терапии: • защищенные аминопенициллины; • цефалоспорины II поколения. Вторая линия терапии: • макролиды; • цефалоспорины III поколения; • фторхинолоны

Таблица 2. Основные патогены ИВДП и спектр активности спирамицина

Наиболее распространенные патогены ИВДП	Антимикробный спектр действия спирамицина
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>Bordetella parapertussis</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>Bordetella parapertussis</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Legionella pneumophila</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pneumocystis carinii</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • <i>Toxoplasma gondii</i>

Таблица 3. Результаты клинических исследований эффективности и безопасности спирамицина

Исследование	Основные результаты
Manolopoulos L. и соавт. Сравнительное исследование эффективности и безопасности спирамицина и пенициллина при лечении острого тонзилита у взрослых [22]	Спирамицин оказался эквивалентен пенициллину
Leelarasamee A. и соавт. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности спирамицина и эритромицина при лечении острого экссудативного тонзилита у взрослых [23]	Спирамицин был так же эффективен, что и эритромицин, но имел меньшее количество побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта
Boezeman A. J. и соавт. Открытое рандомизированное сравнительное исследование микробиологической и клинической эффективности спирамицина и доксициклина при остром синусите [24]	Спирамицин является альтернативой доксициклину
Soekrawinata T. и соавт. Рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности спирамицина и эритромицина при лечении острого тонзиллофарингита у взрослых [25]	Спирамицин был таким же эффективным, что и эритромицин, но вызвал меньшее количество нежелательных явлений
Mgbor N.C. и соавт. Слепое рандомизированное параллельное сравнительное клиническое исследование эффективности Ровамицина и аугментина при лечении острого среднего отита [26]	Ровамицин® обнаружил сопоставимую результативность с аугментином, однако имел более удобный режим дозирования (2 р./день против 3 р./день соответственно)

клеток, в результате чего уменьшается вирулентность микроорганизмов и увеличивается фагоцитарная и бактерицидная способность нейтрофилов и макрофагов [15].

Еще одним немаловажным свойством Ровамицина является его иммуномодулирующий эффект. Систематический обзор 22 рандомизированных контролируемых исследований, 16 проспективных когортных исследований и 8 исследований типа случай-контроль, в которых изучались 47 различных иммунологических маркеров (186 измерений) у 1834 участников, показал, что наиболее частыми эффектами макролидов были снижение числа нейтрофилов и концентрации нейтрофильной эластазы, интерлейкина (ИЛ)-8, ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α , эозинофильного катионного белка и матричной металлопротеиназы. Чаше сообщалось об ингибировании функции нейтрофилов, чем функции эозинофилов. Уменьшение количества Т-хелперных (Th)2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6) также наблюдалось чаще, чем уменьшение Th1-цитокинов (ИЛ-2, ФНО- γ) [19].

Для практикующих врачей очень важным является соотношение эффективности и безопасности препарата Ровамицин®, в первую очередь у детей, беременных, пациентов пожилого возраста, а также с коморбидными заболеваниями.

Наиболее безопасными классами противомикробных препаратов сегодня признаны макролиды

и β -лактамы. В то же время преимущество первых связано со значительно меньшим риском аллергических реакций и, соответственно, большей безопасностью у пациентов с сопутствующей аллергической патологией. У больных бронхиальной астмой следует избегать назначения β -лактамов даже при отсутствии аллергии на них в анамнезе, поскольку пенициллины являются частым триггером обострений астмы.

Еще один крайне важный аспект безопасности фармакотерапии – лекарственные взаимодействия, поэтому при выборе антибиотика следует учитывать способность препарата угнетать систему цитохрома P450 печени. По данным Л.С. Страчунского и соавт. (2007), по своей способности угнетать цитохром P450 макролиды располагаются следующим образом (в порядке убывания): эритромицин, кларитромицин, джозамицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин. Особенно актуальна проблема лекарственного взаимодействия у пациентов с сопутствующей патологией, получающих, как правило, несколько препаратов для лечения хронических заболеваний.

Что касается препарата Ровамицин®, то его безопасность подтверждена у больных всех возрастных групп, а также у беременных на любом сроке гестации, хотя из-за проникновения в грудное молоко его не рекомендуют назначать кормящим матерям [20]. Препарат характеризуется отсутствием

ото-, гепато-, кардиотоксичности и риска развития нейросенсорных расстройств, а также низким (<1%) аллергическим потенциалом [21].

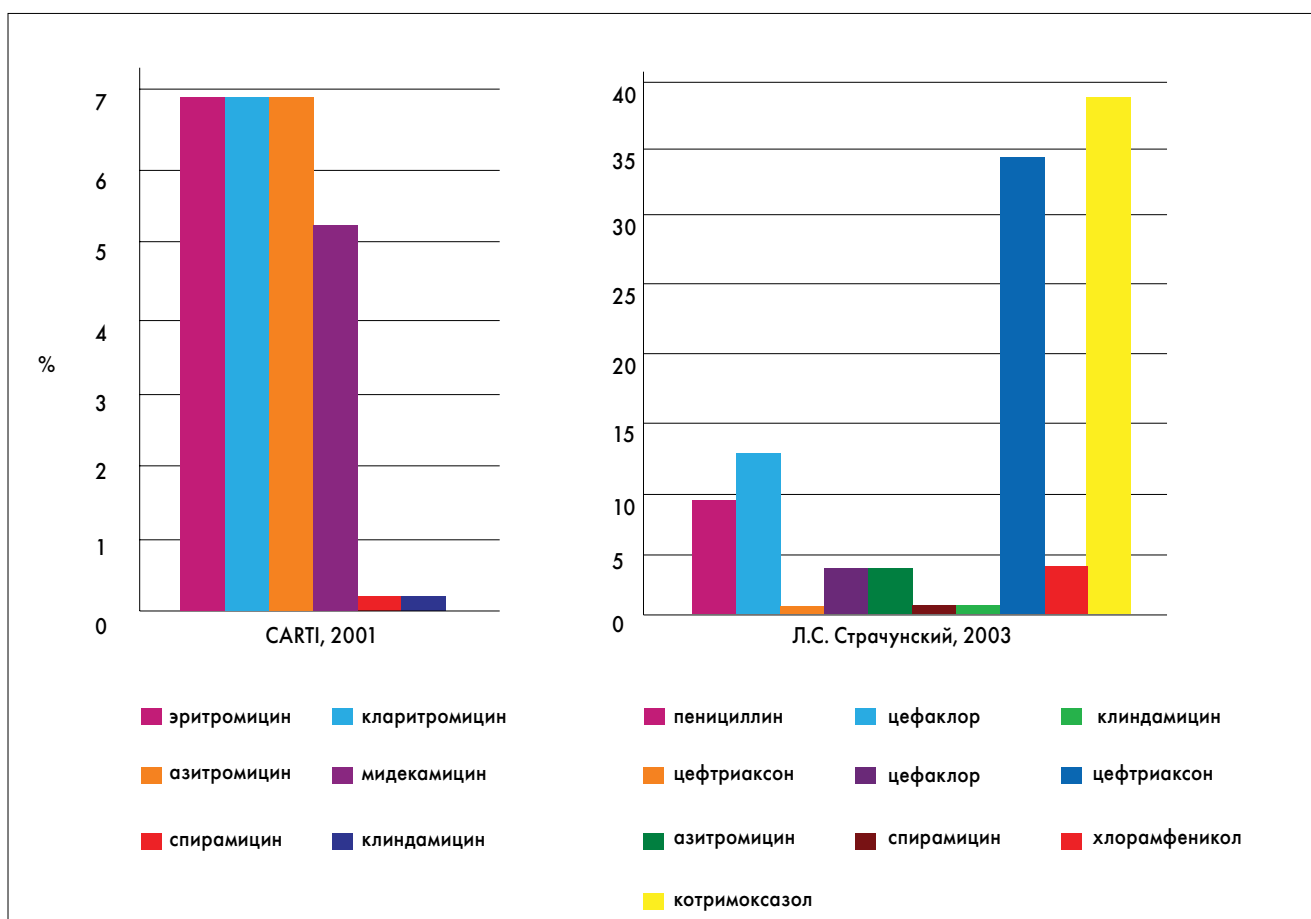
В отличие от других макролидов спирамицин не обладает прокинетической активностью и, как следствие, не вызывает диарею. Это связано с отсутствием взаимодействия с мотилиновыми рецепторами, а также какого-либо влияния на нормальную микрофлору кишечника.

Эффективность спирамицина подтверждена в ряде зарубежных контролируемых исследований (табл. 3).

Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют считать Ровамицин® эффективным и безопасным препаратом для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних ВДП у пациентов в возрасте >6 лет, что подтверждено соответствующей доказательной базой и нашло отражение в международных и отечественных клинических руководствах.

Литература

1. Печінка А.М., Дземан М.І. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування (лекція) // Український медичний часопис. – № 5 (79), IX-X, 2010 г.
2. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Українське наукове медичне товариство лікарів-оториноларингологів. Українська асоціація сімейної медицини. Асоціація педіатрів України. Асоціація педіатрів м. Києва. Гострий риносинусит. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016 р.
3. Itzhak Brook, MD, MSc; Chief Editor: John L. Brusck, MD, FACP. Chronic Sinusitis.
4. Наталья Мищенко. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний верхних дыхательных путей у детей.
5. Costa L.F., Yokosawa J., Mantese O.C. et al. Respiratory viruses in children younger than five years old with acute respiratory disease from 2001 to 2004 in Uberlandia, MG, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. – 2006;101:301-306.
6. Louie J.K., Hacker J.K., Gonzales R. et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University medical center clinic during the influenza season. Clin Infect Dis. – 2005;41:822-828.
7. Makela M.J., Puhakka T., Ruuskanen O. et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. J Clin Microbiol. – 1998;36:539-542.
8. Lehtinen P., Jartti T., Virkki R. et al. Bacterial coinfections in children with viral wheezing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2006;25(7):463-469.
9. Vesa S., Kleemola M., Blomqvist S. et al. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. Pediatr Infect Dis J. – 2001;20(6):574-581.
10. Bulut Y., Guven M., Otlu B. et al. Acute otitis media and respiratory viruses. Eur J Pediatr. – 2007;166:223-228.
11. Yano H., Okitsu N., Hori T. et al. Detection of respiratory viruses in nasopharyngeal secretions and middle ear fluid from children with acute otitis media. Acta Otolaryngol. – 2008;129:1-6.
12. Уніфікований клінічний протокол «Гострий риносинусит» (ГРС) (наказ МОЗ України від 02.11.2016 № 85).
13. Клінічна настанова «Гострий тонзиліт», рекомендована для впровадження в Україні від 30 листопада 2017 р. Відповідно до наказів МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 та від 21.03.2017 № 302.
14. Клінічна настанова «Діагностика та лікування гострого середнього отиту», рекомендована для впровадження в Україні від 30 листопада 2017 р. (відповідно до наказів МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 та від 21.03.2017 № 302).
15. Вячеслав Килимчук. Неантибактериальные свойства макролидов: какие преимущества они дают при лечении хронических заболеваний нижних дыхательных путей?
16. Наталья Мищенко. Рациональная антибиотикотерапия заболеваний верхних дыхательных путей у детей.
17. Стецюк О.У., Андреева И.В., кафедра клинической фармакологии, НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, г. Смоленск. Место спирамицина (Ровамицина) в практике врача-терапевта.
18. Webster C., Ghazanfar K., Slack R. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of spiramycin and erythromycin on Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. – 1988. Jul;22.
19. Zimmermann P., Ziesenis V.C., Curtis N., Ritz N. The Immunomodulatory Effects of Macrolides-A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. Front Immunol. – 2018; 9:302.
20. Федор Добровольский. Антибиотикотерапия внебольничных инфекций дыхательных путей: основные принципы выбора препарата.
21. Descotes J., Vial T., Delattre D., Evreux J.C. Spiramycin: Safety in man. J Antimicrob Chemother. – 1988 Jul; 22 Suppl B:207-210.
22. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagaroulakis A. et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. Br J Clin Pract. – 1989. Mar;43(3):94-6.
23. Leelarasamee A., Leelarasamee I. Comparative efficacy of spiramycin and erythromycin in acute exudative tonsillitis in adults: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai. – 1992 Sep;75(9):517-523.
24. Boezeman A.J., Kayser A.M., Siemelink R.J. Comparison of spiramycin and doxycycline in the empirical treatment of acute sinusitis: preliminary results. J Antimicrob Chemother. – 1988. Jul;22.
25. Soekrawinata T., Ibrahim T., Driyatno E. Spiramycin and erythromycin in the treatment of acute tonsillo-pharyngitis: a comparative study. Curr Med Res Opin. – 1984;9(5).
26. Mgbor N.C., Umeh R.E. A blind parallel comparative study of the efficacy and safety of rovamycin versus augmentin in the treatment of acute otitis media. West Afr J Med. – 2002. Apr-Jun;21(2).



Подготовила Анна Кирпач

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 тонзиліфарингіт, 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); 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 атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетигоїзація, ектима, 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 та безпеки: підходи к антибіотикотерапії гострого бактеріального бронхіта // 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