

Ренессанс спирамицина в клинической практике

*С. В. ЯКОВЛЕВ, М. П. СУВОРОВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия
ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

The Renaissance of Spiramycin in Clinical Practice

*SERGEY V. YAKOVLEV, MARGARITA P. SUVOROVA

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

Резюме

Спирамицин является природным 16-членным макролидным антибиотиком, который применяется в медицине около 70 лет. Несмотря на свою длительную историю, спирамицин сохраняет крепкие позиции в клинической практике, причём устойчивость к нему основных респираторных и урогенитальных патогенов ниже, чем к 14- и 15-членным макролидам. Интерес к спирамицину обусловлен тем, что по своим физико-химическим и фармакокинетическим свойствам он сходен с последними полусинтетическими макролидами и лишён недостатков эритромицина. Особые биологические свойства спирамицина объясняют его стабильно высокую клиническую эффективность в течение 70 лет клинического применения при различных инфекциях. Следует подчеркнуть особую уникальность спирамицина как антибиотика с наличием не только прямого воздействия на микробы, но и неантибиотических свойств. Это позволило экспертам в своё время заявить о «парадоксе» спирамицина, то есть о наличии более высокой реальной клинической эффективности, чем ожидаемой по данным исследований *in vitro*. К таким свойствам спирамицина можно отнести проантибиотический и постантибиотический эффекты, иммуномодулирующее действие, высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации антибиотика. В обзоре обсуждаются антимикробные, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики спирамицина и его место при лечении различных инфекций — респираторных, ЛОР-органов, урогенитальных, гинекологических, стоматологических.

Ключевые слова: спирамицин; макролиды; антимикробная активность; фармакокинетика; иммуномодулирующее действие; постантибиотический эффект; проантибиотический эффект; клиническое применение; безопасность

Для цитирования: Яковлев С. В., Суворова М. П. Ренессанс спирамицина в клинической практике. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 7–8: 83–89. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89>.

Abstract

Spiramycin is a natural 16-membered macrolide antibiotic that has been used in clinical practice for about 70 years. Despite long-term use, spiramycin retains its position in clinical practice; the resistance of the main respiratory and urogenital pathogens is lower to spiramycin than to 14- and 15-membered macrolides. The interest in spiramycin is due to the fact that its physico-chemical and pharmacokinetic properties are similar to the last semi-synthetic macrolides, and it lacks the disadvantages of erythromycin. Special biological properties of spiramycin explain its consistently high clinical efficacy that has lasted for 70 years of clinical use in various infections. It is necessary to emphasize the uniqueness of spiramycin as an antibiotic with not only the direct effect on microbes, but also non-antibiotic properties. This allowed the experts at the time to declare the «paradox» of spiramycin — the presence of a higher real clinical efficacy than expected according to *in vitro* studies. Such properties of spiramycin include pro-antibiotic and post-antibiotic effects, immunomodulatory effect, as well as high intracellular and extracellular concentrations of the antibiotic. The review discusses antimicrobial, pharmacokinetic, and pharmacodynamic characteristics of spiramycin and its place in the treatment of various infections — respiratory, ENT, urogenital, gynecological, and dental.

Keywords: spiramycin; macrolides; antimicrobial activity; pharmacokinetics; immunomodulatory properties; post-antibiotic effect; pro-antibiotic effect; clinical use; safety

For citation: Yakovlev S. V., Suvorova M. P. The renaissance of spiramycin in clinical practice. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 7–8: 83–89. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-7-8-83-89>.

Макролидные антибиотики около 70 лет применяются в медицине. Первый препарат этого класса — эритромицин — был внедрён в практику

в 1952 г., спустя три года появились ещё два препарата — спирамицин и олеандомицин; следующее «пополнение» класса макролидов произошло су-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: Коломенский пр., д. 4, ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва, Россия, 115446.
E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 4 Kolomensky Drive, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, 115446 Russia.
E-mail: antimicrob@yandex.ru

щественно позже, в 1990-х гг., когда интерес к этим антибиотикам увеличился и их использование в клинике расширилось за счёт новых показаний.

Основная причина повышения интереса к макролидам связана с увеличением частоты атипичных микроорганизмов при инфекциях дыхательных путей и мочеполовой системы. Эти микроорганизмы персистируют внутри клеток макроорганизма и недоступны для многих антибиотиков, прежде всего, бета-лактамов и аминогликозидов. Также можно указать на новые заболевания и новые возбудители, такие как *Legionella*, оппортунистические возбудители при СПИДе, *Helicobacter pylori*.

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков, из них 7 применяются в клинической практике. Имеются природные и полусинтетические макролиды. В основе химической структуры макролидов лежит макролактонное кольцо. В зависимости от количества атомов углерода в кольце выделяют 14-членные, 15-членные и 16-членные макролиды (табл. 1). Эта химическая классификация имеет большое клиническое значение в плане механизмов развития устойчивости к макролидам.

Наиболее хорошо изучена группа 14-членных макролидов, среди которых первый представитель этого класса — эритромицин. Недостатками эритромицина является низкая стабильность в кислой среде, в связи с чем он плохо всасывается при приёме внутрь, характеризуется быстрой элиминацией, что требует частого дозирования, достаточно большое количество побочных эффектов и риск нежелательных взаимодействий с другими лекарствами. Эти недостатки, ограничивающие применение эритромицина, с одной стороны, способствовали поиску новых, более оптимальных и безопасных препаратов в ряду 14-членных макролидов (в результате были синтезированы кларитромицин и рокситромицин и ещё ряд препаратов), с другой стороны, способствовали переоценке и более углублённому изучению уже имеющихся и давно применяющихся природных 16-членных макролидов. Среди последних наибольший интерес вызывает спирамицин, выделенный из *Streptomyces ambofaciens* в лаборатории фирмы Rhone-Poulenc в 1954 г.

Интерес к спирамицину обусловлен тем, что по своим физико-химическим и фармакокинети-

ческим свойствам он сходен с последними полусинтетическими макролидами и лишён недостатков эритромицина. Особые биологические свойства спирамицина объясняют его стабильно высокую клиническую эффективность в течение 70 лет клинического применения при различных инфекциях. Следует подчеркнуть особую уникальность спирамицина как антибиотика с наличием не только прямого воздействия на микробы, но и неантибиотических свойств. Это позволило экспертам в своё время заявить о «парадоксе» спирамицина. Характеристика спирамицина хорошо представлена в обзорах [1–3] и монографии [4].

Антимикробная активность

Спирамицин является природным антибиотиком и представляет собой смесь трёх разных спирамицинов (Спирамицин I, II и III), отличающихся по характеру радикала в положении 3-го лактонного кольца. Спирамицин I или 3-гидроксиспирамицин является основным в препарате, на его долю в весовом отношении приходится 85%, и именно он определяет антимикробные и фармакокинетические характеристики лекарственного средства.

Механизм действия макролидных антибиотиков связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клеткой. Спирамицин подавляет синтез белка на уровне рибосом, связываясь с 50S-субъединицей рибосом и вызывая диссоциацию между рибосомой и пептидил-тРНК.

Спирамицин, как и другие макролиды, действует на микробную клетку бактериостатически, однако в отношении некоторых микроорганизмов отмечается бактерицидный эффект при концентрациях в 2–4 раза превышающих МПК [5]. Бактерицидная активность спирамицина отмечена в отношении стрептококков группы А, пневмококков, нейссерий, *Bordetella pertussis*, некоторых штаммов стафилококков [6].

Спектр антимикробной активности спирамицина аналогичен эритромицину и другим макролидам и включает грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки, листерии, коринебактерии), некоторые грамотрицательные бактерии (*Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria* spp., *Legionella pneumophila*, *Moraxella ca-*

Таблица 1. Классификация макролидных антибиотиков

Table 1. Classification of macrolide antibiotics

14-членные макролиды	15-членные макролиды	16-членные макролиды
Природные:	Полусинтетические:	Природные:
Эритромицин	Азитромицин	Джозамицин
Полусинтетические:		Мидекамицин
Кларитромицин		Спирамицин
Рокситромицин		

tarrhalis), спирохеты (*Borrelia burgdorferi*), анаэробы (*Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acne*), атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*), а также некоторые простейшие — *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*.

Наибольшая активность спирамицина наблюдается в отношении грамположительных стрептококков, пневмококков, оксациллиночувствительных стафилококков. В отношении грамположительных микроорганизмов 16-членные макролиды проявляют более высокую природную активность по сравнению с 14-членными макролидами; спирамицин и джозамицин проявляют сходную активность [7, 8]. Активность 16-членных и других макролидов в отношении стафилококков практически одинаковая.

В последние годы наблюдается существенный рост устойчивости пневмококков к макролидным антибиотикам во всех регионах мира, в том числе, России [9]. Следует особо отметить, что уровень устойчивости к 14-членным макролидам и азитромицину всегда выше по сравнению с устойчивостью к 16-членным макролидам, в частности, спирамицину. При оценке чувствительности стрептококков и пневмококков маркером устойчивости к 16-членным макролидам является устойчивость к клиндамицину. Так, в одной отечественной работе устойчивость *S. pneumoniae* к эритромицину составила 14,3%, а к клиндамицину — 9%, устойчивость *S. pyogenes* к эритромицину — 7,1%, а к клиндамицину — 0,6% [10]. В другой работе показаны сходные результаты: устойчивость *S. pneumoniae* к эритромицину была в два раза выше (31,8%), чем к клиндамицину (14,8%) [11].

Таким образом, устойчивость пневмококков и стрептококков группы А к 14-членным макролидам и азитромицину всегда выше, чем к спирамицину, что связано с разными механизмами резистентности. Устойчивость пневмококков и стрептококков к макролидам реализуется двумя механизмами. Первый — метилирование рибосомы, в этом случае наблюдается устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам (MLS фенотип). Второй — активация эффлюксной помпы, но в этом случае развивается устойчивость к эритромицину, кларитромицину и азитромицину, но сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и клиндамицину. Следовательно, для лечения респираторных инфекций, где ведущими возбудителями являются пневмококк и бета-гемолитический стрептококк группы А предпочтительнее использовать 16-членные макролиды, в частности, спирамицин.

В отношении атипичных микроорганизмов спирамицин проявляет высокую природную активность со значениями МПК < 1 мг/л. Активность спирамицина *in vitro* в отношении хлами-

дий уступала кларитромицину и азитромицину, однако в опытах *in vivo* активность спирамицина значительно увеличивалась, и эти различия нивелировались [12].

Факторы, влияющие на активность спирамицина *in vitro*

Постантибиотический эффект (ПАЭ). ПАЭ определяют как продолжающееся подавление роста бактерий *in vitro* при удалении антибиотика из среды. Клиническое значение ПАЭ может заключаться в том, что некоторые антибиотики могут назначаться с более длительными интервалами между дозами, чем рассчитанные на основании периода полувыведения, а также в более выраженном бактериостатическом действии, чем предсказанном на основании значений МПК.

В отличие от бета-лактамов, для макролидов характерен длительный ПАЭ в отношении грамположительных бактерий, причём ПАЭ более выражен у 16-членных макролидов. Продолжительность ПАЭ спирамицина для стрептококков и пневмококков составляет от 4 до 9 ч, а для стафилококков — около 9 ч [5, 8, 13].

Ещё одно важное значение ПАЭ заключается в индуцированном снижении вирулентности микробов в этот период в результате нарушения адгезии, снижения тканевой инвазии и изменения чувствительности бактерий к фагоцитозу. В результате в период ПАЭ микроорганизмы *in vitro* более подвержены бактерицидному действию нейтрофилов [14].

Проантибиотический эффект. В низких концентрациях (менее МПК) антибиотики не обладают бактерицидным или бактериостатическим действием, однако могут влиять на структуру и функциональную активность бактериальной клетки. В эксперименте показано, что некоторые антибактериальные препараты в субингибирующих концентрациях изменяют морфологию бактериальной клетки, снижают вирулентность бактерий и делают их более подверженными фагоцитозу макрофагами и нейтрофилами.

В исследовании J. F. Desnottes с соавт. [14] показано, что спирамицин в субингибирующих концентрациях (от 1/1024 до 1/2 МПК) нарушает адгезию стафилококков и стрептококков к клеткам слизистой полости рта человека. Спирамицин в концентрации 1/4 МПК вызывал увеличение фагоцитарной способности полиморфноядерных нейтрофилов против стрептококков и стафилококков. Сходные данные о наличии у спирамицина проантибиотического эффекта приводятся в других исследованиях [8, 13, 15].

Влияние спирамицина на иммунитет. Влияние антибиотиков на специфические и не-

специфические защитные реакции макроорганизма является важным компонентом противомикробной резистентности. Большинство антибиотиков не оказывают существенного влияния на иммунный ответ макроорганизма на инфекцию. Умеренные иммуномодулирующие свойства показаны для некоторых цефалоспоринов (цефодизим) и макролидов.

Влияние макролидных антибиотиков на фагоцитоз и специфический иммунный ответ анализируется в работе М. Т. Labro [8]. Некоторые 14-членные макролиды нарушают окислительные процессы в клетке, азитромицин не влияет, а 16-членные макролиды, в частности, спирамицин улучшают эти процессы. Показано увеличение фагоцитоза и хемотаксиса *in vitro* под влиянием спирамицина. Сходные данные о положительном влиянии спирамицина на иммунный ответ макроорганизма приводят и другие авторы [14, 15]. В недавно опубликованном исследовании показано, что спирамицин ингибирует продукцию макрофагами провоспалительных медиаторов и цитокинов, в частности, снижаются концентрации NO, IL-1, IL-6 [16]. Это может свидетельствовать об оптимизации воспалительного ответа макроорганизма на инфекцию под влиянием спирамицина и профилактики развития эндотелиального повреждения, что является краеугольным камнем в генезе тканевого повреждения при сепсисе.

Фармакокинетика

Спирамицин хорошо всасывается при приёме внутрь, и абсолютная биодоступность составляет в среднем 36% [17]. Максимальные концентрации препарата в крови после однократного приёма внутрь в дозе 3 и 6 млн МЕ составили 0,96 и 1,65 мг/л.

Фармакокинетика спирамицина изучена в ряде исследований и проанализирована в обзорных работах [2–4, 18]. Фармакокинетические параметры спирамицина в сравнении с другими макролидами приведены в табл. 2 [3, 4].

Следует выделить наиболее важные отличия фармакокинетики спирамицина.

1. Концентрации спирамицина в крови выше по сравнению с концентрациями азитромицина. Это имеет важное значение при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. В инструкции FDA азитромицин указано, что азитромицин не следует назначать при пневмонии с бактериемией, так как в этом случае сложно рассчитывать на эрадикацию возбудителя из крови. Концентрации спирамицина в крови достаточны для эрадикации чувствительных микроорганизмов.

2. Спирамицин, по сравнению с другими макролидами, в незначительной степени связывается с белками плазмы: 17% с альбумином и 6% с альфа1-кислым гликопротеином. Это критически важно у пациентов с гипоальбуминемией, которая может наблюдаться при сепсисе, нарушении функции печени и почек, тяжёлыми коморбидными состояниями. У таких пациентов следует прогнозировать более надёжную клиническую эффективность спирамицина в сравнении с другими макролидами.

3. Спирамицин имеет большой объём распределения, что свидетельствует о хорошей пенетрации антибиотика не только в ткани, но и в клетки макроорганизма. Более высокий объём распределения отмечен только у азитромицина, но показатель объёма распределения азитромицина слишком высокий, что свидетельствует о том, что антибиотик в организме человека кумулирует исключительно внутриклеточно, что сопровождается низкими концентрациями в крови и, возможно, в интерстициальной жидкости. В этом отношении объём распределения спирамицина более сбалансирован.

4. Важной особенностью тканевой фармакокинетики спирамицина является то, что терапевтические концентрации препарата сохраняются в течение длительного времени — дольше, чем при применении других макролидов. Высокая способность спирамицина проникать в

Таблица 2. Фармакокинетические параметры макролидных антибиотиков [3, 4]

Table 2. Pharmacokinetic parameters of macrolide antibiotics [3, 4]

Параметры	Спирамицин (6 млн МЕ)	Эритромицин (500 мг)	Кларитромицин (500 мг)	Азитромицин (500 мг)
C_{max} , мг/л	1,3–3,3	1,8–3	1,8–3,5	0,4–0,6
Биодоступность, %	33–39	10–30	30–55	37
Vd_{ss} , л	383–408	20–30	240	1500
Связь с белком, %	23	65–90	42–70	40
$T_{1/2}$, ч	4,5–6,2	2	2,6–4,9	10–40
Активные метаболиты	Нет	Нет	Есть	Нет

Примечание. C_{max} — максимальные концентрации в крови; Vd_{ss} — объём распределения стационарной фазы; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

Note. C_{max} — maximum concentrations in the blood; Vd_{ss} — steady-state volume of distribution; $T_{1/2}$ — half-life

ткани связана с его липофильными свойствами и низкой степенью ионизации, что позволяет легко проходить через биологические мембраны, а длительная кумуляция в тканях — с отсутствием метаболизма в тканях и клетках [19].

5. В отличие от эритромицина и джозамицина, спирамицин в значительно меньшей степени метаболизирует в организме и не взаимодействует с оксидозной системой цитохрома Р-450, в результате чего спирамицин не влияет на метаболизм других лекарств.

6. Фармакокинетика спирамицина не изменяется при нарушении функции экскреторных органов (почки, печень), поэтому не требуется коррекции дозы антибиотика у больных с хронической болезнью почек и циррозом печени.

Современные позиции спирамицина в медицине

Спирамицин применяется в клинической практике более 60 лет и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный антибиотик. За этот период накоплен большой клинический опыт его применения у различных категорий больных, в том числе у беременных женщин и пожилых пациентов. Опыт клинического применения спирамицина представлен в мировой научной литературе [1, 2, 20–24], а также в отечественных публикациях [25–29].

Ввиду широкого спектра антимикробной активности спирамицина при хорошей тканевой и клеточной пенетрации он эффективно применяется для лечения инфекций различной локализации:

- инфекции верхних и нижних дыхательных путей в терапевтической практике;
- острый риносинусит, острый средний отит, острый тонзиллофарингит; в том числе атипичной этиологии;
- негонokokковый уретрит, бактериальный простатит, особенно хламидийный;
- урогенитальный хламидиоз, воспалительные заболевания органов малого таза (в комбинации с бета-лактамами), токсоплазмоз у беременных;
- неосложнённые инфекции кожи и мягких тканей: пиодермия, рожа, фурункулы, импетиго, эритезма;
- инфекции полости рта и периодонта: стоматит, периодонтит, гингивит, остеоит;
- токсоплазмоз, Лайм-боррелиоз, диарея, вызванная *Cryptosporidium* у ВИЧ инфицированных пациентов.

Антибиотик спирамицин в настоящее время производится компанией World Medicine и выпускается под торговым названием Дорамитцин ВМ (Doramycin WM) в таблетках, содержащих

3 млн МЕ. Суточная доза спирамицина составляет 6 млн МЕ. В случае тяжёлой инфекции, токсоплазмозе суточная доза может быть увеличена до 9 млн МЕ.

Спирамицин хорошо переносится. У спирамицина отсутствуют такие серьёзные побочные эффекты, как удлинение интервала QT на ЭКГ с риском развития пароксизмальной желудочковой тахикардии и внезапной смерти (характерно для азитромицина и кларитромицина), гепатотоксичность (характерная для азитромицина, кларитромицина, эритромицина), прокинетический эффект с развитием диареи (характерен для эритромицина).

Важно представить правильное позиционирование спирамицина при лечении наиболее актуальных инфекций в амбулаторной практике.

Инфекции верхних дыхательных путей. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии: спирамицин является препаратом выбора в случае аллергии к пенициллинам;

Острый риносинусит и острый средний отит: препарат выбора при аллергии к бета-лактамам и препарат второй линии при недостаточной эффективности бета-лактамов.

Инфекции нижних дыхательных путей. Острый бактериальный бронхит: спирамицин может рассматриваться как антибиотик первой линии терапии, наряду с бета-лактамами, так как в этиологии заболевания, наряду с пневмококком, большое значение имеет микоплазма.

Внебольничная пневмония: Антибиотик второй линии при нетяжёлом течении (добавляется к амоксицилину на 2–3 день терапии в случае отсутствия положительного эффекта); более обосновано назначение спирамицина у подростков и взрослых до 40 лет.

Атипичная пневмония, вызванная *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*: спирамицин — антибиотик первой линии терапии в случае документированной или предполагаемой атипичной этиологии. Клинические признаки микоплазменной пневмонии:

- постепенное начало с симптомов инфекции верхних дыхательных путей;
- преобладание малопродуктивного кашля без дыхательной недостаточности;
- стабильное состояние пациента;
- двустороннее интерстициальное поражение лёгких на рентгенограмме или КТ;
- вспышки респираторной инфекции в организованных коллективах.

Следует помнить, что при инфекциях нижних дыхательных путей спирамицин, как 16-членный макролид, предпочтительнее использовать, чем азитромицин и кларитромицин, так как характеризуется меньшим уровнем устойчивости *S. pneumoniae*.

Заключение: «Парадокс» спирамицина

Спирамицин является природным 16-членным макролидным антибиотиком. В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность спирамицина при лечении различных бактериальных инфекций. Однако хорошие результаты применения препарата в клинике не всегда согласуются с данными, полученными *in vitro*: некоторые возбудители инфекций характеризуются сниженной чувствительностью к спирамицину; есть устойчивые штаммы; в отношении ряда возбудителей респираторных инфекций и урогенитальных инфекций антибиотик уступает другим макролидам. Кроме того, стационарные концентрации спирамицина в крови (0,5–1,5 мг/л) обычно ниже значений МПК для наиболее актуальных патогенов.

В то же время, в исследованиях, проведённых *in vivo* и в клинике, показано, что клиническая эффективность спирамицина не уступает другим макролидам, а иногда превосходит их, в том числе в случае слабочувствительных микроорганизмов. Это несовпадение вызвало большой интерес специалистов и позволило говорить о «феномене» или «парадоксе» спирамицина [1, 3, 4].

Можно выделить следующие факторы, объясняющие повышенную активность спирамицина *in vivo* и надёжную эффективность.

- **Высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации** спирамицина — одна из причин высокой клинической эффективности антибиотика, применяемого в обычной дозе, даже в случае слабочувствительных микроорганизмов.

- **Высокие внутриклеточные концентрации.** При применении спирамицина создаются высокие и длительно сохраняющиеся концентрации антибиотика в клетках макроорганизма, при этом концентрации препарата в альвеолярных макрофагах и полиморфноядерных нейтрофилах в 20–30 раз превышают внеклеточные. Накапливаясь в тканевых и циркулирующих макрофагах, спирамицин проникает с ними в очаг инфекции, где создаются высокие бактерицидные концентрации препарата.

- **Медленное высвобождение из клеток.** Концентрации спирамицина в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного высвобождения из клеток.

- **Стимуляция защитных сил макроорганизма.** В эксперименте на животных и культуре клеток показано, что спирамицин обладает иммуномодулирующими свойствами, характеризующимися усилением хемотаксиса, адгезии и фагоцитарной активности нейтрофилов. Также принципиально

важно, что спирамицин ингибирует продукцию макрофагами провоспалительных медиаторов и цитокинов, в частности, снижаются концентрации NO, IL-1, IL-6, что реализуется в оптимизации иммунного ответа и профилактике тканевых и эндотелиальных повреждений.

- **Постантибиотический эффект.** Для спирамицина характерен длительный ПАЭ, выраженный в большей степени, чем у 14-членных макролидов и азитромицина. Это объясняет более стабильное и надёжное подавление патогенов, несмотря на слабую их чувствительность к антибиотикам *in vitro*.

- **Проантибиотический эффект.** Эффект подавления бактерий в субингибирующих концентрациях, что снижает функциональную активность микроба и его вирулентность.

Таким образом, перечисленные свойства спирамицина объясняют высокую бактерицидную активность и надёжную клиническую эффективность антибиотика, в том числе в отношении слабочувствительных и умеренно резистентных микробов.

В заключение следует резюмировать, что в арсенале врачей нашей страны вновь стал доступен хорошо изученный, надёжный и безопасный природный 16-членный макролидный антибиотик спирамицин, к которому наблюдается меньшая устойчивость грамположительных бактерий, по сравнению с 14- и 15-членными макролидами. Учитывая приведённые выше данные, можно говорить о «ренессансе» спирамицина, так как антибиотик сохраняет такую же эффективность, как и 50–70 лет назад в период его дебюта в медицине. Таким феноменом могут похвастаться только небольшое число из ранних антибиотиков.

Особо хочется подчеркнуть безопасность спирамицина, отсутствие лекарственных взаимодействий, отсутствия риска кардиотоксичности и гепатотоксичности, что возможно при применении азитромицина и кларитромицина, безопасность применения у беременных женщин с первого триместра. Режим дозирования спирамицина не требует коррекции при патологии почек и печени, у пожилых пациентов.

Во многих клинических ситуациях врачу следует выбрать более надёжный и безопасный макролидный антибиотик спирамицин по сравнению с другими 14- и 15-членными макролидами. Это, прежде всего, беременные женщины, пациенты с коморбидностью и принимающие другие лекарственные препараты (минимальный риск взаимодействий), пациенты с заболеваниями сердца и удлинённым интервалом QT на ЭКГ, пациенты с нарушенной функцией печени или почек, а также пациенты, у которых в анамнезе был неуспех при применении 14- или 15-членных макролидов.

Литература/References

1. Smith C.R. The spiramycin paradox. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 141–144. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.141.
2. Rubinstein E., Keller N. Spiramycin renaissance. J Antimicrob Chemother. 1998 Nov; 42 (5): 572–576. doi: 10.1093/jac/42.5.572.
3. Яковлев С.В., Суворова М.П. Природный макролидный антибиотик спирамицин: антимикробная активность, фармакокинетика и клиническое применение. Клиническая геронтология. 1997; 2: 46–53. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Prirodnyj makrolidnyj antibiotik spiramitsin: antimikrobnaya aktivnost', farmakokinetika i klinicheskoe primeneniye. Klinicheskaya Gerontologiya. 1997; 2: 46–53. (in Russian)]
4. Спирамицин. Монография. С.В. Яковлев. М.: Rhone-Poulenc Rorer, 1997; 72. [Spiramitsin. Monografiya. S.V. Yakovlev. Moscow: Rhone-Poulenc Rorer, 1997; 72.
5. Chabbert Y.A. Early studies on *in-vitro* and experimental activity of spiramycin: a review. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 1–11. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.1.
6. Brisson-Noël A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 13–23. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.13.
7. Klugman K.P., Capper T., Widdowson C.A. et al. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of South Africa pathogens. J Antimicrob Chemother. 1998; 42: 729–734.
8. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides. Drug Invest. 1993; 6: Suppl 1: 15–28.
9. Яковлев С.В. Осторожно, азитромицин! Вестник практического врача. 2014; 3 (3): 4–7. [Yakovlev S.V. Ostorozhno, azitromitsin! Vestnik Prakticheskogo Vracha. 2014; 3 (3): 4–7. (in Russian)]
10. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2015; 17 (3): 217–226. [Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Sidorenko S.V. i soavt. Chuvstvitel'nost' osnovnykh vzbuditeley bakterial'nykh infektsij k tseftarolinu v Rossijskoj Federatsii. Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter. 2015; 17 (3): 217–226. (in Russian)]
11. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотер. 2015; 60 (1–2): 10–18. [Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotikorezistentnost' i serotipovyy sostav *Streptococcus pneumoniae*, vydelennykh u detey v Sankt-Peterburge v 2010–2013 gg. Antibiotiki i Khimioter. 2015; 60 (1–2): 10–18. (in Russian)]
12. Orfila J., Haider E., Thomas D. Activity of spiramycin against chlamydia, *in vitro* and *in vivo*. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 73–76. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.73.
13. 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 Suppl B: 33–39. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.33.
14. Desnottes J.E., Diallo N., Moret G. Effect of spiramycin on adhesiveness and phagocytosis of gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 25–32. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.25.
15. Pociđalo J.J., Albert E., Desnottes J.E., Kernbaum S. Intraphagocytic penetration of macrolides: *in-vivo* comparison of erythromycin and spiramycin. J Antimicrob Chemother. 1985 Jul; 16 Suppl A: 167–173. doi: 10.1093/jac/16.suppl_a.167.
16. Kang J.K., Kang H.K., Hyun C.G. Anti-Inflammatory Effects of Spiramycin in LPS-Activated RAW 264.7 Macrophages. Molecules. 2022 May 17; 27 (10): 3202. doi: 10.3390/molecules27103202.
17. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.E., Kaplan P., Djebbar F., Cournot A., Duchier J., Gaillot J. Pharmacokinetics of spiramycin in man. J Antimicrob Chemother. 1988 Jul; 22 Suppl B: 93–103. doi: 10.1093/jac/22.supplement_b.93.
18. Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance. Clin Pharmacokinet. 1998 Apr; 34 (4): 303–310. doi: 10.2165/00003088-199834040-00003.
19. Osono T., Umezawa H. Pharmacokinetics of macrolides, lincosamides and streptogramins. J Antimicrob Chemother. 1985; 16: Suppl A: 151–166.
20. Bergogne-Berezin E., Hamilton-Miller J.M.T. Overview of spiramycin in respiratory tract infections. Drug Invest. 1993; 6: Suppl 1: 52–54.
21. Carbon C. Clinical efficacy and place of spiramycin in the treatment of acute respiratory tract infections. Drug Invest. 1993; 6: Suppl 1: 35–42.
22. Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., Siliman G., Yoon S.S., Drake-Shanahan E., Zhu C., Akbary A., McLeod R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. Eur J Med Res. 2021 Dec 11; 26 (1): 143. doi: 10.1186/s40001-021-00606-7.
23. Dunay I.R., Gajurel K., Dhakal R., Overfield O., Montoya J.G. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. Clin Microbiol Rev. 2018 Sep 12; 31 (4): e00057–17. doi: 10.1128/CMR.00057-17.
24. Poulet P.P., Duffaut D., Barthet P., Brumpt I. Concentrations and *in vivo* antibacterial activity of spiramycin and metronidazole in patients with periodontitis treated with high-dose metronidazole and the spiramycin/metronidazole combination. J Antimicrob Chemother. 2005 Mar; 55 (3): 347–351. doi: 10.1093/jac/dki013.
25. Гельцер Б.И., Рубашек И.А., Семисотова Е.Ф., Крамар А.В. Макролидный антибиотик рогамицин при лечении пневмоний. Тер. архив, 1996; 68 (12): 22–25. [Gel'tser B.I., Rubashek I.A., Semisotova E.F., Kramar A.V. Makrolidnyj antibiotik rogamitsin pri lechenii pnevmonij. Ter. Arkhiv, 1996; 68 (12): 22–25. (in Russian)]
26. Крюков А.И., Полякова Г.С., Огородников Д.С., Гайворонская Г.А. Применение рогамицина и амоксиклава у пациентов с инфекционной патологией ЛОР-органов. Вестник оториноларингологии. 1996; 2: 42–45. [Krjukov A.I., Polyakova G.S., Ogorodnikov D.S., Gajvoronskaya G.A. Primenenie rogamitsina i amoksiklava u patsientov s infektsionnoj patologiej LOR-organov. Vestnik Otorinolaringologii. 1996; 2: 42–45. (in Russian)]
27. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение рогамицина при лечении бронхо-легочных инфекций. Клин фармакология и терапия. 1995; 4 (1): 18–21. [Nonikov V.E., Makarova O.V., Minaev V.I., Konstantinova T.D. Primenenie rogamitsina pri lechenii bronkho-legochnykh infektsij. Klin farmakologiya i terapiya. 1995; 4 (1): 18–21. (in Russian)]
28. Стречунский Л.С., Судилова Н.Н., Мелихов О.Г. Рогамицин (спирамицин) — макролидный антибиотик для внутривенного введения: опыт лечения пневмонии. Тер. архив. 1995; 67 (3): 7–11. [Strachunskij L.S., Sudilovskaya N.N., Melikhov O.G. Rovamitsin (spiramitsin) — makrolidnyj antibiotik dlya vnutrivennogo vvedeniya: opyt lecheniya pnevmonii. Ter. arkhiv. 1995; 67 (3): 7–11. (in Russian)]
29. Суворова М.П., Яковлев С.В., Шахова Т.В., Дворецкий Л.И. Программа эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Антибиотики и химиотер. 1998; 43 (7): 31–35. [Suvorova M.P., Yakovlev S.V., Shakhova T.V., Dvoretckij L.I. Programma empiricheskoy antibakterial'noj terapii vnebol'nichnoj pnevmonii. Antibiotiki i Khimioter. 1998; 43 (7): 31–35. (in Russian)]

Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1389-6454

About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, clinical pharmacologist at City Clinical Hospital named after S.S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7606-8608

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Institute of Clinical Medicine of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, clinical pharmacologist at City Clinical Hospital named after S.S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1389-6454