

А.Л.Верткин, Е.А.Прохорович (Москва)

## ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОВАМИЦИНА

Скоро исполнится 50 лет как был создан спирамицин — антибиотик из группы макролидов. В нашей стране он зарегистрирован под названием "ровамицин". Несмотря на почтенный возраст ровамицин продолжает широко использоваться в клинической практике, успешно выдерживая конкуренцию с другими антибактериальными препаратами, в том числе и с "новыми" макролидами, при этом интерес к нему в последние годы даже возрос.

С чем же это связано? Что бы ответить на этот вопрос, надо обозначить те требования, которые предъявляет практический врач к антибактериальному препарату: эффективность, безопасность, удобство применения.

Эффективность антибиотика определяется:

- спектром действия и чувствительностью к нему возбудителей. Антибактериальная активность ровамицина мало отличается от других макролидов [10,16].

В спектр действия макролидов входят стрептококки, в том числе пневмококки, метициллинчувствительные стафилококки. При этом макролиды сохраняют активность и против пенициллиназопродуцирующих возбудителей, устойчивых к пенициллинам.

Устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 9%, тогда как к макролидам — 4,6% [9]. 16-членные макролиды, к которым относится и ровамицин, могут быть активны против грамположительных кокков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, азитромицин, рокситромицин и др.).

Ровамицин и другие макролиды малоактивны против энтерококков, грамотрицательных и ряда анаэробных возбудителей, что обуславливает отсутствие подавления нормальной кишечной микрофлоры при приеме макролидов и развития дисбактериоза. Дисфункция кишечника при лечении макролидами связана с их прокинетическим действием, часто наблюдается при приеме эритромицина и крайне редко при приеме ровамицина.

Особенностью макролидов является их высокая активность против микоплазмы, уреоплазмы, хламидий, легионеллы. Эти препараты являются средствами первого ряда при лечении острых и хронических инфекций мочеполовой сферы и респираторных инфекций, вызванных этими возбудителями [16].

Макролиды активны против возбудителей коклюша, дифтерии, токсоплазмоза, криптоспоридиоза, хеликобактера, атипичных микобактерий.

Таблица 1

## Спектр действия ровамицина

Высокая чувствительность	Умеренная чувствительность	Резистентны
Стрептококки	Гемофильная палочка	Энтерококки
Стафилококки (метициллинчувствительные)	<i>N. gonorrhoeae</i>	Энтеробактерии
Менингококки		Синегнойная палочка
Легионелла		Ацинетобактер
Бордетелла пертуссис		Бактероиды фрагилис
Кампилобактер		
Хеликобактер пилори		
Коринобактерия дифтерии		
Клостридии		
Бактероиды оралис, меланиногеникус		
Микоплазма		
Хламидии		
Токсоплазма		
Криптоспоридиум ( <i>Cryptosporidium</i> )		

Второй важный фактор, определяющий эффективность антибиотика — это способностью создавать и сохранять высокую концентрацию в очаге инфекции. Макролиды, в том числе и ровамицин, хорошо проникают в ткани и создают там высокие концентрации, во много раз превышающие их концентрации в плазме крови. Причем высокие тканевые концентрации сохраняются длительное время после уменьшения концентрации в крови до низкого уровня. Это качество пресуще ровамицину в большей степени, чем эритромицину, что обусловлено особенностями его фармакокинетики: большим объемом распределения (383–660 л), низким связыванием с белками крови (10–25%), более длительным периодом полувыведения (5,5–8 ч при приеме внутрь) и позволяет применять его реже и в меньших дозах. Ровамицин достигает высоких концентраций в тканях легких, бронхов, миндалин, околоносовых пазух, женских половых органах, предстательной железе, сперме, в скелетных мышцах, костях, ткани десны, а его концентрация в слюне в 1,3–4,8 раза выше, чем в плазме крови, что делает его применение высокоэффективным при инфекциях полости рта [10,13]. Особенно следует подчеркнуть, что макролиды не просто накапливаются в тканях, но способны создавать высокие бактерицидные концентрации внутри клеток, что и позволяет использовать их для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами. Концентрация ровамицина в альвеолярных макрофагах в 20 раз, а в нейтрофилах в 10 раз выше, чем в крови.

Постантибиотическое действие свойственно всем макролидам. Считается, что длительный постантибиотический эффект способствует более быстрой элиминации возбудителя, так как при этом создаются более благоприятные условия для фагоцитоза и реализации специфических иммунных реакций. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов. У ровамицина оно более длительное, чем у ряда других антибиотиков этой группы, и составляет 138 мин.

В отличие от других антибактериальных препаратов макролиды обладают иммунокорригирующим и противовоспалительным действием. Макролиды увеличивают активность фагоцитов с одновременным повышением чувствительности бактериальных клеток к фагоцитозу, и это ведет к более быстрой элиминации возбудителей. Влияя на продукцию цитокинов, например, ровамицин повышает высвобождение интерлейкина-6 моноцитами, снижая образование оксидантов, апоптоз, макролиды могут быть более эффективны, чем антибиотики других групп при лечении обострений хронических заболеваний. Сочетание макролидов и кортикостероидов оказывает аддитивный эффект при бронхиальной астме [14].

Безопасность антибиотика определяется частотой и степенью выраженности побочных эффектов, нежелательными лекарственными взаимодействиями.

В целом макролиды являются безопасными препаратами, однако внутри группы есть различия, иногда весьма существенные. Так, эритромицин вызывает побочные эффекты чаще, чем ровамицин и новые макролиды, и их спектр более широкий. Наиболее часто встречаются желудочно-кишечные расстройства, проявляющиеся болями и неприятными ощущениями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, диареей, редко — изменениями вкуса (у 15–20% больных, леченных эритромицином, и менее чем у 5% пациентов, получавших другие макролиды). Диспептические симптомы чаще возникают при использовании макролидов натощак или в больших дозах. Одним из наиболее тяжелых, хотя и более редким побочным эффектом является гепатотоксическое действие, проявляющееся повышением уровня печеночных ферментов, развитием холестатического гепатита. Наибольшей гепатотоксичностью обладает эритромицин (особенно эстолат), ровамицин значительно менее гепатотоксичен. При внутривенном введении ровамицина могут развиваться местные реакции — флебит, тромбоз, вызванные местно-раздражающим действием препарата. Для предотвращения этих симптомов препарат надо вводить в/в путем медленной инфузии. Редко, у 0–5% пациентов, принимающих макролиды наблюдаются реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, покраснение кожи, зуд) и еще реже, менее 1 случая на 1 млн больных, аллергические реакции: сыпи, лихорадка, гиперэозинофилия, артралгии. Ровамицин в отличие от эритромицина не обладает кардиотоксическим действием и может применяться у пожилых пациентов. Изменения лабораторных показателей возникают у 2–4 % больных леченных эритромицином и значительно реже (0–1%) при приеме ровамицина. Возможно повышение уровня трансаминаз, билирубина и щелочной фосфатазы крови, активности креатинкиназы, мочевины крови. Обычно все лабораторные показатели возвращаются к норме после прекращения приема препарата.

Лекарственные взаимодействия свойственны макролидам, которые метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450. Тем самым они замедляют метаболизм других препаратов, которые также подвергаются биотрансформации через эту систему, их концентрация в крови повышается, и увеличивается риск развития токсических эффектов. Так как ровамицин не влияет на активность цитохрома P-450 и, следовательно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств, осуществляющийся через эту систему, то при его применении риск нежелательных лекарственных взаимодействий практически отсутствует [10,13,15,16].

Удобство применения антибиотика зависит от возможности использовать его для лечения различных категорий пациентов, наличия различных лекарственных форм и необременительности их приема для пациентов. От последнего фактора зависит,

насколько точно выполняет больной или его родственники рекомендации врача, а значит и эффективность лечения.

Противопоказанием для назначения ровамицина является повышенная чувствительность к любому макролиду и тяжелое нарушение функции печени.

В других клинических ситуациях ограничений к назначению ровамицина нет. Его можно применять у пациентов с заболеваниями почек, в том числе и при развитии хронической почечной недостаточности, при ишемической болезни сердца, осложненной нарушениями ритма и проводимости, у больных пожилого и старческого возраста. Отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий позволяет не корректировать базисную терапию у больных, страдающих хроническими заболеваниями, и значительно снижает риск лекарственной терапии у больных с сопутствующей и сочетанной патологией.

Выбор антибиотика для лечения женщин в период беременности предъявляет особые требования к безопасности лечения. Многие антибиотики оказывают отрицательное действие на плод и не могут использоваться. Ровамицин проходит через плаценту, достигая в ней концентрации в 5 раз выше, чем в плазме крови. Он не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия. Применение ровамицина признано безопасным для беременных женщин, плода и новорожденного и разрешено в течение всей беременности. Ровамицин используется для лечения хламидиоза у беременных. Его назначение вдвое снижает риск передачи токсоплазмоза от беременной женщины плоду.

Ровамицин проникает в грудное молоко и его применение при кормлении, так же как и других антибиотиков, не рекомендуется [13,15].

Ровамицин широко применяется в педиатрии. Исследования, проведенные у грудных детей, детей более старшего возраста, не выявили каких-либо нежелательных действий, ограничивающих его использование.

Ровамицин существует в виде форм как для парентерального, так и перорального введения, что позволяет использовать его не только в амбулаторных условиях, но и в стационарах для лечения более тяжелых больных в режиме ступенчатой терапии, что значительно повышает удобство, комфортность лечения и снижает его стоимость [5]. В распоряжении врача имеются и специальные детские формы.

Пища снижает биодоступность многих макролидов, тогда как спирамицин можно принимать независимо от приема пищи, что также повышает комфортность лечения и облегчает больному выполнение врачебных рекомендаций.

#### Дозы и кратность приема ровамицина

Дети — внутрь: масса тела <10 кг — 2–4 пакетика по 0,375 млн МЕ/сут в 2 приема; масса тела 10–20 кг — 2–4 — пакетика по 0,75 млн МЕ в сутки в два приема; масса тела >20 кг — 1,5 млн МЕ/10 кг в сутки в два приема

Взрослые — внутрь 6–9 млн МЕ/сутки в 2–3 приема, в/в 4,5–9 млн МЕ/сут в три приема.

Таблица 2

#### Практические аспекты назначения ровамицина

Эффективность	Безопасность	Удобство применения
Инфекции новорожденных, в том числе при лечении токсоплазмоза беременных и врожденного токсоплазмоза	Нежелательные действия редко и не тяжелые	Существует в виде форм для парентерального введения и приема внутрь, специальных "детских" форм
При инфекциях полости рта	Отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий	Принимать независимо от приема пищи
При респираторных инфекциях	Противопоказан при повышенной чувствительности к макролидам,	Применение у различных категорий пациентов, в том числе беременных
При инфекциях кожи и мягких тканей	При тяжелом нарушении функции печени	
При коклюше		
При диарее, вызванной кампилобактерами		
При язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактером		
При профилактике менингококкового менингита, инфекционного эндокардита		
При урогенитальном хламидиозе		

## Опыт клинического применения ровамицина в России

Пневмококки и атипичные возбудители (микоплазма и хламидии) являются наиболее частыми этиологическими агентами респираторных инфекций у взрослых и детей. По данным наших исследований [2], почти у трети больных с внебольничной пневмонией выявлялись высокие диагностически значимые титры антител к микоплазме, а исследования, проведенные Г.А.Самсыгиной и соавт. (2000), выявили микоплазменную или хламидийную инфекцию у 22% детей заболевших острым бронхитом. Увеличение этиологической значимости атипичных возбудителей при респираторных инфекциях совпало со снижением чувствительности пневмококков к пенициллину, увеличением частоты штаммов микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Высокая активность макролидов, в частности ровамицина в отношении пневмококка, микоплазмы и хламидий, основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций, его безопасность и возможность использования у разных категорий пациентов делает его значимым как препарата первого ряда для лечения респираторных инфекций на догоспитальном этапе. Следует указать, что ровамицин обладает мукорегуляторным эффектом и уменьшает количество мокроты при гиперсекреции слизи у больных с продуктивным кашлем. Опыт использования препарата в России показал, что применение ровамицина в возрастных дозировках при лечении детей во возрасте от 6 мес до 14 лет с острыми респираторными инфекциями (внебольничная пневмония, бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей) оказалось эффективным в 91,3–92,5%. При этом переносимость препарата была хорошей, нежелательные действия редкими и не требующими отмены препарата или специального лечения. Аллергические реакции не наблюдались даже в группе детей, страдающих детской экземой и пищевой аллергией, а также аллергией на пенициллины [4,7,8]. У взрослых больных с пневмонией нетяжелого течения эффективность препарата составила 90–92% [2,5].

Интересны результаты применения ровамицина у детей в возрасте 6–15 лет с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*. Эффективность ровамицина не отличалась от эффективности кларитромицина и азитромицина [11].

Ровамицин широко применяется при лечении урогенитального хламидиоза, в том числе у беременных. Его применение позволило достичь клинко-микробиологического излечения у 80–100% больных. [1,3,6]. Кроме того ровамицин показал хороший эффект при лечении реактивных урогенных артритов [12].

Накопленный в России опыт применения ровамицина позволяет считать его высокоэффективным безопасным и удобным препаратом для широкой клинической практики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А. Ровамицин в лечении неосложненного урогенитального хламидиоза. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 25–27.
2. Алексанян Л.А., Прохорович Е.А., Верткин А.Л., Савченко З.И. Применение ровамицина в лечении пневмоний. В кн.: Тезисы III Национального конгресса "Человек и лекарство", Москва, 16–20 апр. 1996. М.; 1996. 63.
3. Борисенко К.К. Опыт применения ровамицина в лечении больных урогенитальным хламидиозом мужчин. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 28–30.
4. Исмагилова З.И., Эткина Э.И., Мавзютов А.Р. и др. Спирамицин в терапии респираторной патологии, ассоциированной с CHLAMYDIA TRACHOMATIS и MYCOPLASMA PNEUMONIAE. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 21–22.
5. Ноников В.Е., Макарова О.В., Минаев В.И., Константинова Т.Д. Применение ровамицина при лечении бронхолегочных инфекций. Клиническая фармакол. и тер. 1995; 4 (1): 18–21.
6. Орлов Е.В. Эффективность и безопасность ровамицина в лечении урогенитального хламидиоза. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 31–32.
7. Самсыгина Г.А. Клиническая эффективность некоторых макролидных антибиотиков при острой инфекции нижних отделов дыхательных путей у детей. Инфекции и антимикроб. тер. 2000; 2 (2): 40–41.
8. Сафроненко Л.А., Карпов В.В., Крюкчиева И.Г. Спирамицин в терапии внегоспитальной пневмонии у детей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 35–36.
9. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России. Клин. фармакол. и тер. 2000; 9 (2): 6–9.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов. Рус. мед. журн. 1997; 5 (21): 1392–1404.
11. Татаринцев П.А., Грационская А.Н., Щербаков П.Л., Семин С.Г. Применение "новых" макролидов в лечении *Helicobacter pylori* — инфекции у детей. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (прил. 1: Тезисы Международной конф. "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века"): 41–42.
12. Черных Т.М. Применение ровамицина при лечении больных реактивными урогенными артритами. В кн.: Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза: Материалы "круглого стола", Москва, 22 февр. 1996. М.; 1996. 33–35.
13. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3: Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.; 1998.
14. Labro M. Противовоспалительная активность макролидов: новые терапевтические возможности. Клин. фармакол. и тер. 1998; 7 (4): 55–62.
15. Garland S.M., Reilley O. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. Drug Safety 1995; 13 (3): 188–205.

Поступила 07.06.01