

## Есть ли разница в эффективности между 16-членными и 14-, 15-членными макролидами при лечении бактериальных инфекций дыхательных путей?

И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»  
Минздравсоцразвития России, Смоленск, Россия

### In There Any Significant Difference in the Efficacy of 16-, 15-, and 14-Member Macrolides

I.V. Andreeva

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Вопрос.** Существует ряд публикаций, в которых показано, что 16-членные макролиды сохраняют активность против многих штаммов, резистентных к 14- и 15-членным макролидам. Все-таки, есть ли разница в эффективности между 16-членными и 14-15-членными макролидами при лечении бактериальных инфекций дыхательных путей?

**Ответ.** В антимикробной терапии есть два различных понятия:

- 1) активность антибиотика *in vitro* против определенных микроорганизмов;
- 2) клиническая эффективность антибиотика при лечении инфекций, вызванных определенными микроорганизмами.

Антимикробная активность и клиническая эффективность антибиотика – не идентичные понятия, и можно привести примеры, когда антимикробная активность определяет практически 100%-ую клиническую эффективность, так и примеры, когда клиническая эффективность не соответствует активности *in vitro* (например, при лечении хламидийной инфекции амоксициллином во время

беременности). К сожалению, встречаются случаи, когда между этими двумя понятиями ставят знак равенства, что абсолютно не обоснованно.

Поэтому давайте рассмотрим *in vitro* активность и клиническую эффективность 14-15- и 16-членных макролидов при инфекциях дыхательных путей отдельно.

#### Активность макролидов *in vitro* против респираторных патогенов

16-членные макролиды действительно сохраняют активность *in vitro* против **некоторых** штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к 14- и 15-членным макролидам. Дело в том, что описаны два основных механизма резистентности микроорганизмов к макролидам:

- 1) модификация мишени действия (изменение структуры бактериальной рибосомы);
- 2) активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) [1].

Первый механизм обусловлен метилированием 23S-субъединицы рРНК под действием особых ферментов – бактериальных метилаз, кодируемых *erm*-генами, и обозначается как  $MLS_B$ -тип резистентности. Этот тип резистентности обуславливает устойчивость бактерий ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным) и, кроме того, к линкозамидам.

Контактный адрес:  
Ирина Вениаминовна Андреева  
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Второй механизм резистентности – эффлюкс, получивший название М-фенотипа, характерен, прежде всего, для стрептококков (БГСА, пневмококки). Существенно, что выведению из клетки подвергаются только 14- и 15-членные макролиды, а 16-членные сохраняют свою активность. Распространенность различных фенотипов резистентности среди определенных видов микроорганизмов может значительно варьировать в разных странах и регионах. В частности, известно, что в США более распространен М-фенотип резистентности (он обнаруживается у ~60% резистентных штаммов), а в большинстве стран Европы – MLS<sub>B</sub>-тип [2].

Если говорить о нашей стране, то, по данным последнего многоцентрового исследования ПеГАС-III (2006–2009 гг.), резистентность штаммов *S. pneumoniae* к линкозамидам и к 14-15-16-членным макролидам составляет около 5% [3]. Таким образом, в настоящее время: 1) резистентность пневмококков к макролидам не является проблемой для нашей страны и 2) судя по фенотипу резистентности, на территории нашей страны у *S. pneumoniae* превалирует MLS<sub>B</sub>-тип резистентности.

Согласно результатам определения чувствительности у штаммов *S. pyogenes* (БГСА), выделенных в РФ в рамках проекта ПеГАС-III, резистентность БГСА к эритромицину составляет 3%, а к линкозамидам – 1% [неопубликованные данные НИИАХ, 2010 г.]. Эти показатели указывают на отсутствие проблем с резистентностью ко всем макролидам у БГСА, выделенных в России.

У штаммов гемофильной палочки вообще не описано каких-либо механизмов приобретенной резистентности к макролидам, но, в целом, препараты данного класса обладают умеренной активностью против *Haemophilus influenzae*. Исследование чувствительности гемофил к макролидам *in vitro* представляет определенные проблемы, обусловленные как биологическими характеристиками возбудителя, так и физико-химическими особенностями макролидов, поэтому не применяется в рутинной практике. Следовательно, при назначении макролидов для лечения инфекций, этиологи-

ческим агентом которых может быть *H. influenzae*, следует ориентироваться на результаты клинических исследований, имеющиеся рекомендации и опыт применения препаратов. Наиболее активным макролидом против гемофильной палочки является азитромицин, а вторым по активности – кларитромицин [4].

Если говорить об активности макролидов против *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, то существенных различий в *in vitro* активности между 14-, 15- и 16-членными макролидами нет (см. соответствующие темы форума).

Таким образом, по данным микробиологических исследований, выполненных в России, 16-членные макролиды на сегодняшний день не имеют никаких преимуществ по активности *in vitro* против респираторных патогенов.

### Клиническая эффективность макролидов при респираторных инфекциях

Если говорить о клинической эффективности, то следует ясно понимать, что в мире до сих пор не существует и, вероятнее всего, не появится данных о преимуществах какого-либо отдельного макролида по клинической эффективности при лечении респираторных инфекций. Нельзя забывать, что макролиды – особые препараты, клиническая эффективность которых определяется не только значениями МПК антибиотика *in vitro* в отношении определенного возбудителя, но и их уникальной тканевой фармакокинетикой, созданием высоких концентраций в очаге инфекции, иммуномодулирующими и другими неантибактериальными свойствами.

Таким образом, при лечении респираторных инфекций, с точки зрения ожидаемой эффективности Вы вправе назначить любой 14-, 15- или 16-членный макролид, а основаниями для выбора конкретного препарата будут являться особенности клинической ситуации (тяжесть состояния, необходимость внутривенного введения, наличие сопутствующей патологии и т.д.), соображения безопасности и переносимости, стоимость и удобство лечения для пациента.

### Литература

1. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Antibiotic and Chemotherapy. Finch R.G., et al. eds. Churchill Livingstone, 2003. P. 310-25.
2. Thornsberry C., Brown N.P., Draghi D.C., et al. Antimicrobial activity against multidrug-resistant *S. pneumoniae* isolated in United States, 2001 – 2005. Postgrad Med 2008; 120 (Suppl. 3):32-8.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. (Пособие для врачей). Клинический журнал антимикроб химиотерапии 2010; 12(3):186-225.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике, Смоленск: «Русич». 1998. - 304 с.