

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_B-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_B-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). Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(3):186-225.
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике, Смоленск: «Русич». 1998. - 304 с.