

Письмо в редакцию

Насколько обосновано мнение, что именно азитромицин, учитывая его наиболее высокие показатели периода полувыведения ($T_{1/2}$), составляющие около 55 ч, и циркуляцию в организме после окончания курса терапии в концентрациях ниже терапевтических в течение 4–5 нед, вносит максимальный среди макролидов вклад в развитие антибиотикорезистентности пневмококков? Привело ли регуляторное ограничение в назначении макролидов в странах с высоким уровнем резистентности пневмококков к восстановлению чувствительности, и какой срок ограничения для этого использовался?

УДК 615.33.015.8.012

О селекции устойчивости к макролидам

О.У. Стецюк, И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

Да, результаты такой работы действительно опубликованы [1], однако речь в ней идет не о развитии резистентности у пневмококков (выделены только единичные штаммы *Streptococcus pneumoniae*), а о появлении в ротовой полости резистентных к макролидам микроорганизмов среди стрептококков, стафилококков, грамотрицательных бактерий и грибов рода *Candida*. При этом в работе были использованы 4 макролида (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и джозамицин) и азалид азитромицин, и через 1 неделю после лечения этими препаратами носительство резистентных к макролидам бактерий в ротовой полости было отмечено практически в 90% случаев при применении любого из исследованных препаратов [1]. Отличие между препаратами заключалось в том, что у большинства пациентов, получавших препараты с коротким периодом полувыведения, через 6 нед. после окончания лечения резистентные микроорганизмы в ротовой полости замещались «дикими» штаммами, а при применении азитромицина для этого требовался больший срок.

Появление антибиотикорезистентных микроорганизмов в ротовой полости отмечается не только при терапии макролидами, но и *антимикробными*

препаратами (АМП) других классов (в частности, пенициллинами), и связано оно с селекцией резистентных штаммов, исходно присутствующих в составе нормальной микрофлоры ротовой полости. Следует отметить, что транзитное повышение числа антибиотикорезистентных микробов в ротовой полости обычно не вызывает каких-либо клинических проблем у их носителей [2].

У каждого антибиотика есть так называемое «окно селекции мутантов» («mutant selection window»), т. е. определенный диапазон субингибирующих концентраций, в пределах которого происходит селекция резистентных штаммов. Действительно, у азитромицина, за счет медленного выведения, концентрации в организме в течение длительного времени находятся в этом диапазоне, что теоретически может способствовать селекции резистентных штаммов.

Однако в реальной жизни, помимо основного фактора – селективного давления антибиотиков, на возникновение и распространение антибиотикорезистентности влияет множество других не всегда известных, понятных и прогнозируемых факторов, в частности:

– биологические свойства изучаемого вида микроорганизмов и особенности его механизмов резис-

тентности (например, *S. pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в отношении бета-лактамов);

– внезапное появление и быстрое распространение резистентных клонов, особенно в условиях скученности (детские сады, стационары, дома длительного ухода и т.д.);

– исходный уровень резистентности в популяции;

– особенности АМП, используемые режимы их дозирования и комплаентность пациентов, общие изменения политики применения антибиотиков: как разных АМП одного класса, так и разных классов АМП и т.д.

Способность препарата провоцировать носительство резистентных штаммов зависит от исходного уровня распространенности резистентности к антибиотику в исследуемой популяции. Например, при низкой распространенности резистентных штаммов в популяции достаточно сложно продемонстрировать появление резистентности к препарату после применения определенного антибиотика; при высокой частоте встречаемости резистентных штаммов в популяции эффект воздействия антибиотика будет малозаметен. Наиболее заметные изменения происходят при средних показателях распространенности резистентных штаммов в популяции [3].

В эпидемиологических исследованиях очень сложно оценить влияние различных макролидов на появление и распространение резистентности к ним, так как в последнее десятилетие произошли существенные изменения в структуре применяемых препаратов. В частности, повсеместно отмечается снижение частоты использования эритромицина, который замещается «новыми» макролидами (klarитромицином, азитромицином или другими макролидами, в зависимости от географического региона). Выявляемая при этом статистически достоверная связь между снижением потребления эритромицина и повышением потребления азитромицина или других «новых» макролидов [4, 5] может представлять собой не что иное, как исключительно статистический феномен, не имеющий отношения к селективному потенциалу этих антибиотиков.

Результаты клинических исследований появления резистентности к азитромицину при его применении противоречивы. В ряде исследований, например при применении азитромицина в течение 3–6 мес. у пациентов с муковисцидозом [6], при широком назначении азитромицина в рамках кампании по борьбе с трахомой [7], не было выявлено появления и распространения резистентных к нему штаммов. Однако в других работах была выявлена колонизация резистентными штаммами *S. pneumoniae* носоглотки при применении азитромицина [8, 9].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у здоровых добровольцев было показано, что как азитромицин, так и klarитромицин вызывают колонизацию зева резистентными к макролидам стрептококками [10]. В группе применения klarитромицина носительство резистентных штаммов было максимальным на 8-й день исследования (увеличение доли резистентных штаммов на 50%, $p < 0,0001$), а в группе азитромицина – на 4-й день исследования (увеличение доли резистентных штаммов на 53,4%, $p < 0,0001$). Селекция резистентности при применении азитромицина была более выраженной, чем при приеме klarитромицина, однако klarитромицин вызывал селекцию штаммов с MLS_B -фенотипом резистентности (высокий уровень резистентности ко всем макролидам и линкозамидам), что было нехарактерно для азитромицина [10].

Кроме того, возможно, что для селекции резистентности имеет значение режим применения азитромицина. В исследовании эффективности различных режимов дозирования азитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите у детей было отмечено, что резистентные к макролидам штаммы *S. pyogenes* появлялись только у пациентов, получавших азитромицин в дозе 10 мг/кг в сутки, в то время как назначение препарата в суточной дозе 20 мг/кг в течение 3 дней предупреждало появление резистентных штаммов [11].

Следует еще раз подчеркнуть, что в разных регионах мира существуют значительные различия по частоте применения макролидов в целом и по структуре потребления различных препаратов данного класса, а также по частоте резистентности к ним у разных видов микроорганизмов и по механизмам резистентности к макролидам [12–15]. Так, в странах Европы чаще применяется klarитромицин, а в США – азитромицин, при этом в Европе распространен MLS_B -тип резистентности, а в США – преимущественно М-фенотип. Высказано предположение, что именно широкое применение klarитромицина способствовало распространению MLS_B -фенотипа в Европе, доля которого составляет 84% в общей структуре резистентности к макролидам [10, 12]. В пользу данной гипотезы также говорят сравнительные результаты длительной терапии эритромицином и klarитромицином: резистентные к макролидам штаммы *S. pneumoniae* выявлялись практически в 100% случаев при применении обоих макролидов, однако были отмечены значительные различия в механизмах резистентности: в группе применения klarитромицина М-фенотип отмечался достоверно реже (6,5%), чем в группе лечения эритромицином (57,7%) [16].

В США, впрочем, за последние годы отмечено почти 2-кратное увеличение доли пневмококков, имеющих комбинацию обоих механизмов резистентности (MLS_B- и М-фенотипы), при относительном сокращении частоты изолированного М-фенотипа [12]. Остается неясным, с чем связано данное явление, а также рост резистентности к макролидам у *S. pneumoniae* в США до 35,3% за 1 год (2005–2006 гг.), притом, что уровень резистентности до этого был стабильным, начиная с 2000 г., и составлял около 30% [17].

По данным эпидемиологического надзора в Финляндии, несмотря на отсутствие значимых изменений в политике применения антибиотиков, за период с 2002 г. по 2006 г. был отмечен значительный рост резистентности инвазивных штаммов *S. pneumoniae* к макролидам (с 16% до 28%, $p < 0,0001$) [18]. Частота выделения резистентных штаммов была наибольшей у детей в возрасте до 2 лет (46% в 2006 г.). При этом, в отличие от других стран Европы, в Финляндии преимущественно распространился М-фенотип резистентности, характерный для Северной Америки. Авторы публикации связывают эту ситуацию со случайным появлением и быстрым распространением отдельных резистентных клонов [18]. Аналогичная ситуация была отмечена в Норвегии, где, несмотря на низкие показатели применения макролидов в клинической практике, было отмечено быстрое и широкое распространение резистентного к макролидам клона *S. pneumoniae*, также имеющего М-фенотип резистентности [19]. Клональное распространение резистентных штаммов и явление ассоциированной резистентности (например, распространение резистентности к пенициллину у *S. pneumoniae* вследствие нерационального применения бета-лактамов, сопровождающееся ассоциированной резистентностью к макролидам) могут служить объяснением роста резистентности к макролидам в Словении (с 3,7% до 16,8% за период с 1999 по 2007 гг.), несмотря на сокращение потребления антибиотиков данного класса [20]. В исследовании с применением азитромицина для лечения острого среднего отита у детей было отмечено, что штаммы пневмококков, резистентные к азитромицину, достоверно чаще выявлялись не только при применении азитромицина, но и при лечении бета-лактамами антибиотиками [21].

Развитие и распространение антибиотикорезистентности – это сложный и плохо прогнозируемый процесс, зависящий не только от политики применения антибиотиков. Поэтому только в нескольких исследованиях удалось показать, что сокращение потребления АМП приводит к снижению показателей резистентности к соответствующему

классу препаратов [3]. Для макролидов это было продемонстрировано в отношении резистентности *S. pyogenes* [22–24], но не пневмококков.

В частности, в исследовании, проведенном в Китае, отмечено, что сокращение потребления макролидов на 51% за период с 2002 г. по 2005 г. не только не привело к снижению резистентности к ним у *S. pneumoniae*, но даже не предотвратило ее дальнейшего роста (с 88,0% в 2002 г. до 96,0% в 2005 г.) [25]. Аналогично, в Словении, несмотря на сокращение потребления макролидов (с 3,81 до 2,43 DID за период с 1999 г. по 2007 г.), был отмечен более чем 4-кратный рост резистентности пневмококков к этому классу АМП [20]. Интересные данные были получены в Тайване: сокращение потребления макролидов на 52% (с 0,629 DID в 1999 г. до 0,301 DID в 2003 г.) привело к достоверному снижению резистентности к эритромицину у *S. pyogenes* (46% в 1999 г. против 17% в 2003 г., $p < 0,001$), но не позволило предотвратить дальнейший рост резистентности у *S. pneumoniae* (80,2% в 1999 г. и 92% в 2003 г.) [24].

При анализе данных Шведской стратегической программы по рациональному использованию антимикробных препаратов и надзору за антибиотикорезистентностью (STRAMA) за 10-летний период (1995–2004 гг.) было отмечено, что, несмотря на сокращение потребления макролидов (на 65%), резистентность к ним пневмококков постепенно увеличивается (с 4% до 6%) [26]. Более того, в южных областях Швеции было отмечено клональное распространение резистентного штамма *S. pneumoniae* [26].

Сокращение потребления макролидов в Бельгии (на 25% с 6 DID в 2000 г. до 4,5 DID в 2004 г.) не привело к снижению резистентности пневмококков к эритромицину: отмечался стабильный уровень (~35%) в течение указанного периода времени [27]. Помимо применения антибиотиков возникновению и распространению резистентности способствует высокая плотность населения и географическая близость к регионам со значительной распространенностью резистентных штаммов [27].

В исследовании D.M. Livermore с соавт. [28] было установлено, что, несмотря на снижение продаж макролидов в Великобритании на 30%, резистентность *S. pneumoniae* к ним осталась на прежнем уровне, в то время как снижение потребления бета-лактамов привело к сокращению доли пенициллинорезистентных пневмококков (ППП).

В России за период с 2001 по 2007 гг. потребление макролидов возросло на 50% (с 0,98 DID до 1,51 DID) [29]. Эти показатели, однако, ниже чем в большинстве стран Европы [12, 30], США [12]

и Канаде [31]. Уровни резистентности *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* к макролидам в России за эти годы оставались относительно стабильными [32, 33]. Однако, как показывает опыт различных стран, прогнозировать дальнейшее развитие ситуации с резистентностью этих возбудителей к макролидам практически невозможно.

В последние годы в Европе и Северной Америке появился еще один важный фактор, влияющий на распространенность различных серотипов пневмококков и их антибиотикорезистентность – применение пневмококковой вакцины. В частности, в Канаде включение 7-валентной пневмококковой вакцины в национальный календарь вакцинации обеспечило не только достоверное снижение числа инвазивных пневмококковых инфекций, но и изменения в антибиотикорезистентности: снижение ПРП (с 14% до 4,6%, $p < 0,0001$) и тенденцию к снижению частоты резистентности к макролидам (с 8,0% до 5,8%, $p = 0,13$) за период с 2000 по 2006 г. [34]. Исследования европейских авторов продемонстрировали, что иммунизация 7-валентной пневмокок-

ковой вакциной привела к уменьшению частоты носительства эритромицинорезистентных пневмококков тех серотипов, которые входят в состав вакцины, но не влияла на общую частоту носительства резистентных к макролидам *S. pneumoniae* [35]. В США также было отмечено снижение частоты инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных резистентными к макролидам изолятами, за счет серотипов, входящих в состав вакцины [36]. Однако в другом исследовании, проведенном в США, было выявлено повышение частоты резистентности к макролидам и бета-лактамам среди серотипов *S. pneumoniae*, не входящих в состав 7-валентной пневмококковой вакцины [37].

Таким образом, необходимо дальнейшее постоянное изучение динамики резистентности *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* к макролидам и другим классам антибиотиков, а также анализ связи выявляемых тенденций не только с применением различных АМП, но и с другими факторами, способными влиять на появление и распространение резистентных штаммов.

Литература

1. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 2001; 29(5):251-6.
2. Sefton AM. Macrolides and changes in the oral flora. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11 Suppl 1:S23-9.
3. Cohen R. Approaches to reduce antibiotic resistance in the community. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10):977-80.
4. Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, et al. Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:159-64.
5. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PR, Low DE, Zhanel GG. Annual macrolide prescription rates and the emergence of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Canada from 1995 to 2005. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(4):375-9.
6. Bell SC, Senini SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005; 2(2):85-98.
7. Batt SL, Charalambous BM, Solomon AW, et al. Impact of azithromycin administration for trachoma control on the carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2765-69.
8. Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1097-99.
9. Leach AJ, Shelby-James TM, Mayo M, et al. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24:356-62.
10. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369(9560):482-90.
11. Bingen E, Leclercq R, Fitoussi F, et al. Emergence of group A streptococcus strains with different mechanisms of macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(5):1199-203.
12. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 Suppl 3:12-5.
13. Hoban D, Baquero F, Reed V, Felmingham D. Demographic analysis of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: worldwide results from PROTEKT 1999-2000. *Int J Infect Dis* 2005; 9(5):262-73.
14. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(7):2903-13.
15. Halpern MT, Schmier JK, Snyder LM, et al. Meta-analysis of bacterial resistance to macrolides. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(5):748-57.
16. Kasahara K, Kita E, Maeda K, et al. Macrolide resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother* 2005; 11(2):112-4.
17. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(8):1260-4.
18. Siira L, Rantala M, Jalava J, et al. Temporal trends of antimicrobial resistance and clonality of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Finland, 2002 to

2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(5):2066-73.
19. Sogstad MK, Littauer P, Aaberge IS, et al. Rapid spread in Norway of an erythromycin-resistant pneumococcal clone, despite low usage of macrolides. *Microb Drug Resist* 2007; 13(1):29-36.
20. Cizman M. Experiences in prevention and control of antibiotic resistance in Slovenia. *Euro Surveill* 2008 Nov 13;13(46). pii:19038.
21. Toltzis P, Dul M, Blumer J. Change in pneumococcal susceptibility to azithromycin during treatment for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(7):647-9.
22. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337(7):441-6.
23. De Rosa R, Avolio M, Stano P, et al. Disappearance of *Streptococcus pyogenes* macrolide resistance in an area of northeastern Italy: a possible link with rational long-acting macrolide consumption. *Infez Med* 2009; 17(2):82-7.
24. Hsueh PR, Shyr JM, Wu JJ. Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3):296-8.
25. Chen J, Liu L, Wang G, et al. Correlation between usage of macrolide antibiotic and resistance of *Streptococcus pneumoniae* clinic isolates from Chongqing children's hospital. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(9):917-21.
26. Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(2):125-32.
27. Van Eldere J, Mera RM, Miller LA, et al. Risk factors for development of multiple-class resistance to *Streptococcus pneumoniae* strains in Belgium over a 10-year period: antimicrobial consumption, population density, and geographic location. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(10):3491-7.
28. Livermore DM, Reynolds R, Stephens P, et al. Trends in penicillin and macrolide resistance among pneumococci in the UK and the Republic of Ireland in relation to antibiotic sales to pharmacies and dispensing doctors. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(4):273-9.
29. Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России. *Клин фармакол и тер* 2009; 18(1):86-92.
30. Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(2):418-22.
31. Government of Canada. Canadian Provincial Consumption of Oral Macrolides in the community from 2000 to 2006, Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS). Guelph, ON: Public Health Agency of Canada, 2007.
32. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(2):154-66.
33. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(1):33-47.
34. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine* 2009; 27(27):3553-60.
35. Grivea IN, Tsantouli AG, Chryssanthopoulou DC, Syrogiannopoulos GA. Interaction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine and the use of individual antibiotics among children on nasopharyngeal colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(1):97-105.
36. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365(9462):855-63.
37. Farrell DJ, Klugman KP, Pichichero M. Increased antimicrobial resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the pediatric population after the introduction of 7-valent pneumococcal vaccine in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(2):123-8.