

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук, Т. В. Константинович, А. А. Сидоров МАКРОЛИДЫ: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Фармакоэпидемиология макролидов, развитие резистентности

Созданные в середине прошлого столетия как альтернатива широко используемым пенициллинам, таблетированные эритромицин и олеандомицин быстро завоевали передовые позиции в амбулаторной практике, благодаря удобству применения и высокой эффективности в отношении большинства распространенных инфекций дыхательных путей и лор-органов.

К середине 70-х годов эти антибиотики стали поистине "народными", они присутствовали практически в каждой семейной аптечке и являлись препаратами скорой помощи при первых признаках респираторных инфекций, как лечебный и профилактический препарат.

К сожалению, в процессе применения любого антибактериального препарата неизбежным является постепенное снижение его эффективности связанное с формированием и распространением резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Особенно этому способствует частое, не всегда оправданное, некорректное применение препаратов в недостаточной дозе или не полным курсом.

Не избежали этой участи и первые макролиды. У ранее чувствительных бактерий сформировалось несколько механизмов резистентности [1]:

1. Модификация мишени действия — присоединение метильной группы $-CH_3$ к 23S-рибосомальной РНК (23S-rРНК), которая является составляющей 50S-субъединицы бактериальной рибосомы. Это приводит к изменению участка связывания антибиотика с рибосомой.

2. Модификация мишени действия в результате мутации в V домене 23S-rРНК или мутации в генах рибосомальных белков L4 и L22, что приводит к клинически значимой резистентности.

3. Активное выведение антибиотика за пределы бактериальной клетки (эффлюкс) с помощью специального белка-транспортера.

4. Ферментативная инактивация бактериальными энзимами (макролид-фосфотрансферазы, эритромицин-эстеразы) — клиническое значение этого механизма резистентности небольшое.

Устойчивость к макролидам стала распространяться довольно быстро, что привело к уменьшению их применения и почти полному забвению в 80-е годы прошлого столетия.

Однако еще в 50-е годы было замечено, что уменьшение использования макролидов ведет к снижению резистентности к этим препаратам. Так, в одном из госпиталей Лондона снижение потребления эритромицина с 3,3 кг в 1958 году до 0,3 кг в 1959 г., привело к падению резистентности *S. aureus* к эритромицину с 18 % до 3 % [4].

Крупное фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии за период 1976–1994 гг., выявило возрастание потребления макролидов почти в 3

раза в конце 80-х годов по сравнению с концом 70-х. В дальнейшем снижение почти в 2 раза потребления этих антибиотиков в начале 90-х привело к снижению устойчивости микроорганизмов к этим препаратам на 8,6 % [4].

Результаты исследования показали, что формирование резистентности к макролидам является управляемым процессом, т.к. регулируется объемами потребления антибиотиков.

В начале 90-х годов, благодаря синтезу новых поколений макролидов с более высокой активностью против респираторных патогенов, улучшенными фармакокинетическими свойствами и меньшей выраженностью токсических, побочных эффектов, интерес к этой группе антибиотиков возрос. Сейчас мы наблюдаем "ренессанс" макролидов.

По данным последнего Европейского обзора, по потреблению антибиотиков макролиды находятся в тройке лидеров среди самых употребляемых антимикробных препаратов [5]. В большинстве стран юга Европы (Франция, Греция, Италия, Испания, Португалия, Словения) они занимают второе место после пенициллинов. В других странах макролиды уступают пенициллинам и фторхинолонам или тетрациклинам.

Несмотря на столь широкое применение этих препаратов, уровень резистентности к "новым" макролидам в Европе ниже (25,1 %) по сравнению со странами Азии и Дальнего Востока, где она достигает 70–80 %. К макролидам преимущественно резистентны штаммы микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам, так называемые мультирезистентные патогены, которые составляют около 40 % пенициллин-резистентных пневмококков (PROTECT, 2002).

Резистентность *Str. pneumoniae* к макролидам составляет 4,6–6,2 %, *Str. pyogenes* — 11,7 % в России (Пегас-1, 2000). Резистентность пневмококка к макролидам в Европе в 2000–2001 гг. составляла от 12,2 % (Британия) до 36,6 % (Испания) и 58,1 % (Франция).

16-членные макролиды в отдельных случаях могут сохранять активность в отношении грамположительных кокков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам. Это связано с такими факторами:

- 16-членные макролиды индуцируют синтез метилаз (ферментов, которые изменяют участок связывания бактериальной рибосомы с антибиотиком) не у всех стафилококков. Поэтому некоторые стафилококки, резистентные к 14- и 15-членным макролидам, сохраняют чувствительность к 16-членным препаратам;

- белок-транспортер *Str. pneumoniae* и *Str. pyogenes* не способен выводить 16-членные макролиды из бактериальной клетки.

Не обнаружено развитие резистентности к макролидным антибиотикам у *M. catarrhalis* и внутриклеточных возбудителей — *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

Фармакоэпидемиология макролидов в Украине

Согласно данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка Украины "Фармстан-



Рис. 1. Потребление антибактериальных препаратов в Украине, DDD / 1000 населения [2]

дарт" компании "МОРИОН", потребление макролидов в нашей стране постепенно увеличивается (рис. 1) [3]. В 2005 г. оно составляло 13,2 млн DDD, в 2006 г. — 15,6 млн DDD, в 2007 г. — 17,3 млн DDD, что является позитивной тенденцией, отражающей постепенное внедрение в общетерапевтическую практику современных стандартов терапии наиболее распространенных инфекций, в которых макролиды являются одними из приоритетных антибиотиков.

По сравнению со странами Европы потребление макролидов в нашей стране значительно ниже. Они уступают по частоте применения не только пенициллинам и фторхинолонам, но и сульфаниламидам в сочетании с триметопримом.

Если главенствующая позиция пенициллинов является оправданной и широко распространенной, высокий уровень потребления фторхинолонов также можно рационально объяснить, то широкое применение ко-тримоксазола является грубой ошибкой.

Согласно данным ряда исследований, в странах бывшего СССР наблюдается высокий уровень устойчивости микроорганизмов к этому препарату, что существенно влияет на его эффективность. Ко-тримоксазол имеет ряд побочных эффектов: формирование камней в мочевыводящих путях, нейтропение или лейкопение, состояния, аллергические реакции, что делает применение препарата опасным для здоровья.

Популярным макролидным антибиотиком в Украине является мидекамицин (Макропен). Этот препарат входит в десятку лидеров среди антибактериальных препаратов по объемам продаж в денежном выражении (табл. 1) и по объемам потребления, выраженном в DDD (табл. 2). Если объемы продаж мидекамицина в 2007 г. несколько снизились — препарат сместился с 4-го места на 5-е, то по уровню потребления положение препарата остается стабильным.

Таким образом, в нашей стране новые, наиболее эффективные макролидные антибиотики используются недостаточно, что с одной стороны показывает низкий уровень осведомленности врачей и населения о наиболее эффективных препаратах. С другой стороны, умеренное

Таблица 1

Топ-10 брэндов антибактериальных средств — лидеров по объемам аптечных продаж в денежном выражении за первые 10 мес 2007 г. с указанием позиции в рейтингах за аналогичный период 2005 и 2006 гг.

Брэнд-нейм	2007 г.	2006 г.	2005 г.
Цефтриаксон	1	1	1
Аугментин	2	3	8
Цефазолин	3	2	2
Сумамед	4	7	12
Макропен	5	4	4
Флемоксин	6	8	10
Цефотаксим	7	10	7
Осмапокс	8	11	6
Бисептол	9	5	3
Амоксил	10	9	9

Таблица 2

Топ-10 брэндов антибактериальных средств — лидеров по объемам потребления, выраженным в DDD, за первые 10 мес 2007 г с указанием позиции в рейтингах за аналогичный период 2005 и 2006 гг.

Брэнд-нейм	2007 г.	2006 г.	2005 г.
Амоксил	1	3	3
Фурадонин	2	2	5
Доксициклин	3	4	2
Бисептол	4	1	1
Левомецетин	5	7	8
Осмапокс	6	11	11
Норфлоксацин	7	5	6
Стрептоцид	8	8	9
Ампициллин	9	6	4
Макропен	10	10	10

Примечание. DDD — defined daily doses — расчетная величина, определяющая среднюю поддерживающую дозу на 1000 населения в день (H. Sepalla et al, 1997)

потребление антибиотиков этой группы сдерживает развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Фармакоэпидемиологический анализ назначения макролидов при инфекциях дыхательных путей

Наиболее частой причиной назначения антибиотиков являются инфекции дыхательных путей. Макролиды, благодаря своему спектру действия, являются одними из препаратов выбора при этих заболеваниях.

Как показал фармакоэпидемиологический анализ потребления антибиотиков этой категорией больных в г. Винница, макролиды в 2005 г. и 2006 г. имели неоправданно низкий рейтинг (табл. 3). Они уступали пенициллинам, фторхинолонам и сульфаниламидам по объемам продаж и потребления.

Лидером по потреблению среди макролидов являлся мидекамицин. Если сравнить показатели 2005 г. и 2006 г., то наблюдается позитивная тенденция в увеличении потребления макролидов, особенно кларитромицина (в 1,7 раза) и в меньшей степени — мидекамицина. С нашей точки зрения, увеличение потребления кларитромицина в первую очередь связано с большим количеством копий этой молекулы. В Украине насчитывается около 15-ти ге-

нерических кларитромицинов. Целесообразность такого количества копий сомнительна. Среди генерических препаратов следует выделить Фромилид производства компании KRKA (Словения). Этот препарат востребован и потребляется не только в стране-производителе и Украине, а и в ряде других европейских стран. Это обусловлено тем, что по своим фармакокинетическим и, что очень важно, фармакоэкономическим параметрам он, безусловно, превосходит другие копии кларитромицина.

Среди инфекций нижних дыхательных путей есть заболевания, при которых применение антибиотиков нежелательно (вирусные инфекции) и обязательно (бактериальный бронхит и пневмония). Наиболее опасной является несвоевременная и неадекватная антибактериальная терапия пневмонии, что может привести к фатальным последствиям.

Многолетние наблюдения за пациентами, анализ возбудителей, их резистентности к антибиотикам, результатов лечения этого заболевания позволили выделить наиболее эффективные препараты и их комбинации для терапии пневмонии, которые изложены в государственных согласительных документах (Приказы МОЗ № 311 от 30.12.1999 г., № 499 от 28.10.2003 и № 128 от 19.03.

Таблица 3

Потребление антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей в г. Винница

Препарат	2005 г.	2006 г.	Препарат	2005 г.	2006 г.
Пенициллины	402,22	429,28	Цефалоспорины	127,16	155,49
Природные	37,27	35,12	1 поколение	40,42	34,11
Ампициллин	49,75	38,34	2 поколение	16,95	13,17
Амоксициллин	263,62	286,69	3 поколение	69,31	97,82
защищенные	25,28	45,96	4 поколение	0,28	0,27
Макролиды	155,25	196,72	Аминогликозиды	47,17	45,11
Мидекамицин	54,03	63,55	Гентамицин	23,33	23,19
Кларитромицин	30,17	51,31	Амикацин	10,21	12,20
азитромицин	31,66	37,75	стрептомицин	11,85	8,29
Фторхинолоны	285,41	309,71	Сульфониламиды	218,17	209,31
Норфлоксацин	16,77	103,11	+триметоприм		
Ципрофлоксацин	71,32	87,56	Тетрациклины	169,59	36,88
Офлоксацин	70,04	79,56	Метронидазол	115,50	102,10
Гатифлоксацин	6,06	19,38	Хлорамфеникол	58,23	58,21
левофлоксацин	3,81	6,58	Линкозамиды	30,96	36,06
			Препараты других групп	35,75	77,59

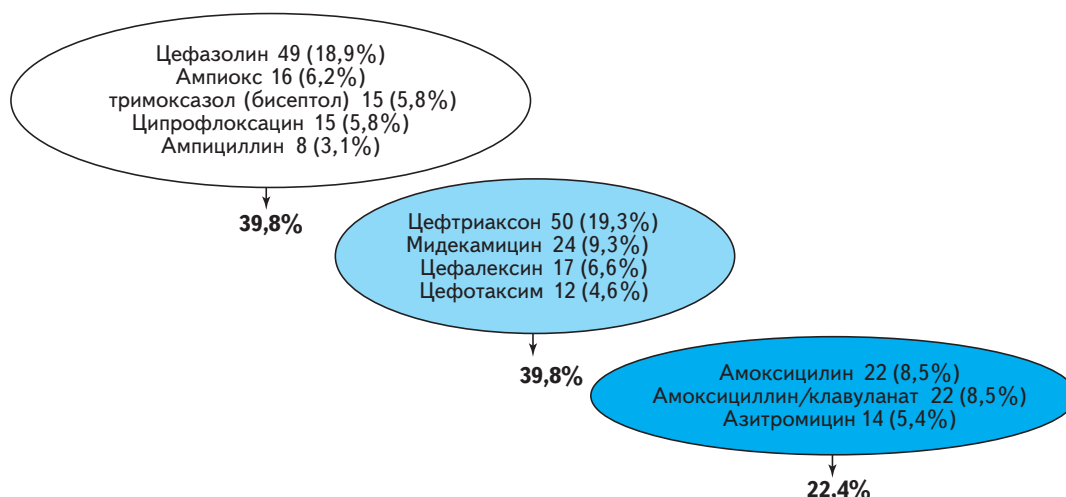


Рис. 2. Антибактериальные препараты, назначенные амбулаторно пациентам, госпитализированным по поводу пневмонии (n=206)

2007 г.). Именно этими документами должен руководствоваться врач, назначая лечение больному с пневмонией. Макролидные антибиотики являются препаратами первой линии для лечения больных в амбулаторных условиях. Они входят в комбинацию антибиотиков для лечения стационарных пациентов.

Проведенный нами анализ назначения антибактериальной терапии 895 больным с пневмонией в условиях стационара выявил, что большинство пациентов с неэффективной амбулаторной терапией пневмонии, которая привела к последующей госпитализации, принимали препараты, не рекомендованные инструктивными документами. Только 22,4 % пациентов получали соответствующие антибиотики (рис. 2).

Среди макролидов в этой группе пациентов чаще всего назначался мидекамицин, который может быть использован при нетяжелых инфекциях верхних дыхательных путей, бронхитах. Однако при пневмонии этот препарат недостаточно активен и не рекомендуется. Только 5,4 % пациентов с неэффективной амбулаторной терапией получали азитромицин.

Комбинированная антибактериальная терапия на догоспитальном этапе соответствовала рекомендациям инструктивных документов только у 34 % больных. Это были сочетания макролидов с цефалоспоридами и макролидов с аминопенициллинами. Нерациональные комбинации с макролидами включали сочетания с фторхинолонами, бисептолом, линкомицином.

В условиях стационара макролиды преимущественно применяли в составе комбинированной терапии. Наиболее популярными оказались Фромилид (13,4 %) и азитромицин (6,0 %) в комбинации с амоксициллин/клавуланатом (13,1 %) или цефалоспоридами 3 поколения (33,7 %), что соответствует действующим рекомендациям (табл. 4).

Назначенная первичная антибактериальная терапия оказалась эффективной у 67 % пациентов.

Треть пациентов получала повторные курсы антибактериальной терапии. Среди них 8,3 % пациентов получали макролиды, что является ошибочным, так как эти антибиотики не являются препаратами второй линии при лечении пневмонии. Их применение не оправдано в ситуациях, когда неэффективной оказалась первичная терапия, и пациенту следует назначать препараты более широкого спектра антимикробного действия.

Таким образом, при инфекциях нижних дыхательных путей наблюдается неоправданно низкий уровень назначения современных макролидов, что требует проведения более настойчивой и широкой просветительской работы среди врачей общей практики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство.* // Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. — Москва: Фармединфо, 2002 — 465 с.
2. *Кармалита Е. Е., Юрьев К. Л.* Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 1(63). — С. 105–110.

Таблица 4

Спектр антибиотиков, которые назначались при госпитализации

Препарат	Всего назначений		Монотерапия	
	абс	%	абс	%
амоксициллин/клавуланат	361	40,3	201	22,5
цефтриаксон	327	36,5	154	17,2
ципрофлоксацин	160	17,9	80	8,9
klaritromicin	120	13,4	3	0,3
амикацин	85	9,5	11	1,2
азитромицин	54	6,0	3	0,3
цефотаксим	37	4,1	30	3,4
гatifloksacin	36	4,0	22	2,5
метронидазол	27	3,0	0	0
мидекамицин	15	1,7	2	0,2
цефазолин	14	1,6	10	1,1
левофлоксацин	9	1	5	0,6
другие	58	6,7	31	3,5

3. *Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей* / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев и др.; Под общ. ред. В. П. Яковлева. — Москва: Литтерра, 2003. — 1008 с.
4. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 304 с.
5. *Ferech M. et al.* Antimicrob Chemother, 2006;doi: 10.1093/jac/dkl188.

МАКРОЛИДЫ: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук,
Т. В. Константинович, А. А. Сидоров**

Резюме

Результаты фармакоэпидемиологического анализа потребления антибиотиков больными в г. Винница за период 2005–2007 гг. показали, что новые макролидные антибиотики используются недостаточно. Это свидетельствует о низком уровне осведомленности врачей и населения о наиболее эффективных препаратах и требует проведения более настойчивой и широкой просветительской работы среди врачей общей практики.

MACROLIDES: PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

**Yu. M. Mostovoy, A. V. Demchuk,
T. V. Konstantynovych, A. A. Sidorov**

Summary

The results of pharmacoepidemiological analysis of the consumption of antibacterial medications by the patients in city of Vinnitsa during 2005–2007 demonstrated that new macrolides had been used insufficiently. This is an evidence of low level of information awareness of population and doctors about new drugs. This situation requires more intensive education and advertising regarding new effective medications among general practitioners.