

Выбор антибиотика на амбулаторном этапе: компромисс или взвешенное решение?

Серое ноябрьское утро одного из десятка похожих друг на друга предзимних календарных дней. На улице вместо неспешно прогуливающегося горожан – редкие прохожие в теплых разноцветных шарфах. Кажется, что поздняя осень – это «выходной» природы, период раздумий, размеренности и житейской мудрости. Но каждый врач знает: такое внешнее спокойствие имеет и обратную сторону. Резкие перепады температуры, сезонное снижение защитных сил организма, учащение стрессовых ситуаций, обусловленное подведением итогов года на работе или в учебе, повышают риск развития острых респираторных инфекций. И вот на пороге кабинета семейного врача (терапевта/педиатра/ЛОРа) – типичный пациент с бактериальной патологией дыхательной системы или ЛОР-органов.

«У ребенка температура 38,3 °С, болит ухо, помогите», – тревожно всматривается в глаза доктора молодая мама.

«Беспокоят боль, припухлость лица, заложенность носа, гнойные выделения, слабость... Народные методы не помогают, а нужно срочно быть «в строю» – скоро сессия. Что же делать?» – сетует студент экономического вуза.

«Докучает постоянный кашель, одышка, сонливость», – жалуется пациент пожилого возраста.

Описанные ситуации, безусловно, знакомы каждому практическому врачу первичного звена здравоохранения.

В первую очередь клиницист должен на основании имеющихся клинических симптомов определить, какую природу – вирусную или бактериальную – имеет заболевание, что является крайне важным при выборе тактики лечения: в первом случае показано применение противовирусных и симптоматических средств, тогда как при наличии четких предпосылок к выявлению бактериальных патогенов необходимо проведение антибактериальной терапии. Зачастую выбор оптимального препарата для каждого больного является достаточно непростой задачей.

Бета-лактамы, пенициллины и цефалоспорины, являются препаратами первой линии, рекомендованными для лечения бактериальных заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы (синуситов, отитов, пневмонии, обострений хронического бронхита и др.) в амбулаторных условиях. В настоящее время группа цефалоспоринов приобретает все большую популярность в мире, а частоту применения некоторых представителей этого класса (в частности, цефтриаксона, доля которого в структуре продаж превышает 50%), как отметил профессор Ю.М. Мостовой, сравнивают с первичной реакцией медицинского сообщества на появление пенициллина.

Анализ сведений о продажах антибактериальных препаратов в Украине за период 2007–2010 гг., полученных с использованием базы данных компании SMD, показал, что в нашей стране максимальные уровни потребления наблюдаются в отношении пенициллинов (частота назначений в 2 раза превышает таковую других антибактериальных средств) и цефалоспоринов (являются единственной группой антибактериальных средств, в течение последних 4 лет стабильно демонстрирующих увеличение продаж; прирост составил 19,4%). В Украине широко представлены 4 поколения цефалоспоринов, но важно понимать, какие из них следует назначать амбулаторным пациентам и в чем различие множества представителей одной молекулы. Не секрет, что чем более развита в экономическом отношении страна, тем существеннее доля оригинальных препаратов на фармрынке. Что касается Украины, то львиная доля – около 90% лекарственных средств – приходится на генерики: например, согласно данным литературы, 16 оригинальных молекул цефалоспоринов представлены на украинском рынке 122 генерическими копиями, причем последние не всегда имеют убедительную доказательную базу и характеризуются высоким качеством. Эти данные согласуются с результатами подобного испытания, проведенного в России: доля препаратов-аналогов в соседнем государстве была оценена в 78%.

Как украинскому врачу сделать правильный выбор среди многообразия доступных антибактериальных средств, в том числе в рамках одного лекарственного класса? Какой тактике – назначению оригинальных препаратов или применению их генерических аналогов – следует отдавать предпочтение? Эффективность / хорошая переносимость или доступность / большая вероятность приобретения больным препарата – в какую сторону склоняет чашу весов врачебные рекомендации?

Именно проблеме компромисса между эффективностью, безопасностью и адекватной стоимостью антибиотикотерапии, затрагивающей не только медицинскую сферу, но и имеющей значимый экономический подтекст, а также поиску ответа на риторический вопрос о возможности успешного совмещения указанных составляющих посвящена данная публикация.

Аргументы и факты

Состав брендовых и генерических лекарственных средств может существенно различаться [1]. Вместе с тем, согласно данным М.Ю. Дробужева (2007), даже незначительные биохимические их несоответствия могут негативно сказаться на результатах и эффективности лечения [2]. В статье Ю. Белоусова (2003) приведены данные, касающиеся сравнения брендов и генериков некоторых классов лекарственных средств [3].

Например, в сравнительном исследовании оригинального антигипертензивного препарата эналаприла и 4 его генерических форм наблюдались достоверные различия в терапевтической активности в пользу бренда. Получены также данные, свидетельствующие о более выраженном (приблизительно в 2 раза) противогрибковом действии в отношении грибов рода *Candida* оригинального флуконазола. Сравнительный анализ оригинального кларитромицина и 40 его генериков, произведенных в странах Азии и Латинской Америки, показал несоответствие стандартам количества действующего вещества (в 8 случаях), высвобождающейся активной субстанции (у 28 препаратов), лимита посторонних примесей (свыше 3% у 24 лекарственных средств), числа твердых частиц (повышено в 10 раз в 4 антибиотиках).

И если использование препаратов-аналогов из числа неантибактериальных лекарственных средств ассоциируется с опасностью непосредственно для пациента, то подобная тактика в отношении антибиотиков также чревата повышением риска роста резистентности к ним основных возбудителей, что с учетом катастрофически малого количества лекарственных молекул, находящихся в стадии разработки, предопределяет особую актуальность вопроса.

В какой-то степени, идя на компромисс с пациентом, желая минимизировать затраты и получить терапию по принципу «дешево и сердито», и назначая ему генерик, в должном качестве которого не всегда можно быть уверенным, врач ставит под сомнение целесообразность лечения как в данном конкретном случае (ввиду опасности ухудшения состояния больного), так и в перспективе на популяционном уровне (с учетом возможного повышения уровня антибиотикорезистентности).

Использование генериков без доказанной биоэквивалентности оригинальной молекуле может приводить к:

- снижению клинической и микробиологической эффективности (обуславливает возникновение осложнений, хронизацию процесса и т. д.);
- повышению частоты побочных реакций;
- суммарному увеличению расходов на лечение (вместо ожидаемых экономических преимуществ пациент несет еще большие финансовые затраты, обусловленные более длительным периодом госпитализации, развитием осложнений, потребностью в симптоматических средствах или замене антибиотика и т. д.);
- токсическим явлениям у больных с печеночной/почечной дисфункцией;
- возникновению у основных респираторных патогенов устойчивости к влиянию антибиотиков.

Соотношение количества сообщений о побочном действии оригинальных и генерических препаратов, поступивших в Государственный фармакологический центр МЗ Украины, составляет 11,8 и 82,8% соответственно [4].

Доказана значимость не только фармакокинетической и терапевтической эквивалентности генерика оригинальной молекуле, но и качества лекарственной субстанции, соответствия методов синтеза, качества вспомогательных веществ, соблюдения условий хранения и транспортировки и др.

Made in...

Большинство цефалоспоринов, которые представлены в Украине, являются генерическими копиями, в частности, большинство доступных в нашей стране аналогов цефазолина (I поколение цефалоспоринов), – 12 – «родом» из Индии, Ирана, Украины; 6 генериков цефалексина произведены в Индии, Иордании, Македонии, Украине (оригинальные препараты на украинском рынке не представлены). Цефуроксим, представитель II поколения цефалоспоринов, имеет 18 аналогов (выпускаются в Иордании, Индии, Украине, Турции, на Кипре и проч.).

Одним из немногих оригинальных цефалоспоринов в Украине является Зиннат™ (цефуроксим аксетил). Завод по производству оригинальной молекулы цефуроксима аксетила (Зиннат™, GlaxoSmithKline) для большинства стран мира, в том числе и Украины, расположен в Великобритании (г. Барнард Касл); технологический процесс на производстве соответствует всем требованиям Надлежащей производственной практики.

Коротко о важном

Цефуроксим аксетил устойчив к воздействию β-лактамаз и проявляет активность в отношении широкого спектра микроорганизмов – как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, в том числе штаммов, продуцирующих пенициллиназу;

Streptococcus pyogenes и других β-гемолитических стрептококков, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*), так и грамотрицательных аэробов (*Haemophilus influenzae*, включая устойчивые к ампициллину штаммы; *N. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *P. rettgeri*, *Providencia spp.*), некоторых анаэробов, *Borrelia burgdorferi*.

Показаниями к применению данного препарата в первую очередь являются инфекции ЛОР-органов (средний отит, риносинусит, тонзиллит, фарингит) и дыхательных путей (пневмония, обострения хронического бронхита); также можно использовать цефуроксим аксетил в терапии неосложненных инфекционных заболеваний мочевыделительной системы (пиелонефрита, цистита, уретрита), кожи и мягких тканей (фурункулеза, пиодермии и импетиго), гонореи и ранних стадий болезни Лайма.

Антибиотик представляет собой пролекарство, гидролизующееся в тонком кишечнике с образованием активного вещества цефуроксима и дальнейшим попаданием его в системный кровоток. Благодаря этому минимизируется вероятность развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта; препарат хорошо переносится пациентами.

Неоспоримыми преимуществами Зинната являются возможность его применения в педиатрической популяции, а также наличие парентеральной формы (Зинацеф), что позволяет проводить ступенчатую терапию (тогда как цефтриаксон, например, не представлен в Украине в пероральной форме, а цефподоксим – в парентеральной).

В исследовании I. Kuzman и соавт. (2005) показаны преимущества ступенчатой терапии с использованием цефуроксима аксетила по сравнению с таковой азитромицина: у пациентов с внебольничной пневмонией прием цефалоспоринов II поколения ассоциировался с меньшим риском побочных эффектов при сопоставимой эффективности описанных режимов [5].

Цефуроксим аксетил в педиатрии

- Рекомендуется использовать цефуроксим аксетил для лечения острого и обострений хронического риносинусита у детей [6].
- В Национальном руководстве США по лечению острых бактериальных риносинуситов данный препарат рекомендуется в качестве первой линии терапии при условии нетяжелого течения патологии; в Канаде – как терапия второй линии в случае неэффективности стартового лечения амоксициллином [7].
- Доказана эффективность использования данного средства у детей с острым средним отитом – как стартовой терапии и как последующего этапа у пациентов, ранее не отвечавших на лечение амоксициллином в высоких дозах [8].
- Как средства выбора предопределены амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил при остром среднем отите пневмококковой этиологии (результаты, полученные в исследовании M. Renk и соавт. (2006), демонстрируют преимущества последнего в отношении длительности заболевания по сравнению с таковой на фоне приема амоксициллина) [9].
- Доказана результативность 5-дневных курсов цефуроксима аксетила в лечении бактериального тонзиллофарингита в педиатрической популяции [10].
- Ряд авторов высказывают мнения о целесообразности применения цефуроксима аксетила в лечении инфекций нижних дыхательных путей, в частности внебольничной пневмонии [11, 12].
- Американской академией педиатрии одобрено применение пероральных цефалоспоринов для лечения синуситов и отитов у больных с аллергией на пенициллины [13], поскольку перекрестная аллергия пенициллинов и цефалоспоринов регистрируется всего в 2,5% случаев [14].

В ассортименте

На украинском фармацевтическом рынке представлены различные лекарственные формы препарата Зиннат™ (оригинального цефуроксима аксетила):

- гранулы для приготовления суспензии по 125 мг в саше № 14;
- гранулы для приготовления 100 мл (125 мг/5 мл) суспензии во флаконах № 1 (с мерным колпачком/ложечкой);
- таблетки, покрытые оболочкой, по 125 и 250 мг № 10.

Широкая линейка лекарственных форм позволяет индивидуализировать антибактериальную терапию у пациентов различных возрастных групп.

Следует помнить: здоровье нельзя купить за деньги. Но этот не поддающийся материальному исчислению актив вполне можно обесценить, пытаясь на нем сэкономить. Это утверждение особенно справедливо для ситуаций, требующих от клинициста взвешенного и мудрого решения относительно выбора лечебной тактики.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается при поддержке «ГлаксосмитКляйн»
ZNNT/10/UA/26.11.2012/6811

Подготовила **Ольга Радучич**

