

Ю.М. Мостовой, д.м.н., профессор, А.В. Демчук, к.м.н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Пенициллины и цефалоспорины как лидеры в потреблении антибиотиков

Открытие, производство и внедрение в широкую медицинскую практику пенициллина стало одним из революционных достижений, которое кардинально изменило жизнь человечества во второй половине XX столетия. Этот препарат является самым первым, исторически наиболее значимым и эффективным антибиотиком, спасшим наибольшее число человеческих жизней за весь 70-летний период его клинического применения. Даже несмотря на развитие и повсеместное распространение резистентности, он не утратил своей актуальности как один из наиболее эффективных и безопасных антибиотиков.

Поиски путей преодоления резистентности к пенициллину привели, с одной стороны, к открытию и синтезу новых групп антибиотиков, с другой — к усовершенствованию природного пенициллина и созданию целого класса полусинтетических и защищенных пенициллинов, которые на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в лечении большинства различных инфекций во всех странах мира [1].

Уникальность этого класса антибиотиков заключается еще и в том, что в отношении чувствительных к ним штаммов им нет равных по силе антимикробного воздействия. Резистентность пневмококков преодолевается путем повышения дозы. На сегодняшний день нет данных о клинически значимой непреодолимой устойчивости этого возбудителя к пенициллинам [2].

Для преодоления устойчивости, обусловленной продукцией β-лактамаз, созданы защищенные ингибитором β-лактамазы комбинированные препараты, что позволило расширить спектр действия пенициллинов не только против грамположительных кокков, но и в отношении большинства грамотрицательных бактерий и анаэробов [3].

Безопасность пенициллинов проверена огромным длительным опытом их применения. Именно эти неоспоримые преимущества препаратов данного класса послужили основой их заслуженной популярности.

Цефалоспориновые антибиотики разрабатывались как препараты, способные преодолеть устойчивость стафилококков к пенициллину. Стафилококки были первыми микроорганизмами, которые для преодоления антибиотического действия пенициллина стали продуцировать β-лактамазы — ферменты, разрушающие антибиотик. Обусловленная этим механизмом резистентность стафилококков стала стремительно распространяться в стационарах, приводя к неэффективности антибиотика в случае стафилококковой инфекции [3].

Первые цефалоспорины по силе антибиотического действия были слабее пенициллинов, но высоко активны в отношении стафилококков, что стало спасительным для пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями. Дальнейшие научные исследования привели к созданию и внедрению в широкую медицинскую практику четырех поколений цефалоспоринов, которые отличаются по антимикробной активности. Спектр действия этих препаратов расширяется от поколения к поколению, и создание новых препаратов, как правило, направлено на преодоление новых механизмов резистентности бактерий [3].

Современные цефалоспорины — наиболее многочисленный класс антибактериальных препаратов. Они насчитывают более 50 представителей, хотя в широкой клинической практике используется около двух десятков цефалоспоринов различных поколений.

В последнее десятилетие во многих странах мира, в том числе в Украине, наблюдается резкое увеличение частоты их применения, что сравнивают с первичной реакцией в мире на применение пенициллина [4].

Динамическое наблюдение за потреблением антибиотиков определенных групп позволяет выявить тенденции использования препаратов и отчасти прогнозировать развитие резистентности к ним, что даст возможность разработать стратегию их назначения, способную в некоторой степени сдерживать негативные процессы нивелирования эффективности антибиотиков.

В Европе с 1997 года проводится постоянный мониторинг потребления антибактериальных препаратов в рамках проекта ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), что позволило выявить динамику назначения этих препаратов в 26 странах Евросоюза, а в последние годы в России и странах Балтии. Для получения сравнимых данных использовался рекомендованный ВОЗ показатель DDD/1000/день (Data Daily Dose — определенная дневная доза, на 1000 человек в день). Данные о результатах мониторинга ежегодно публикуются в виде отчета (<http://app.esac.ua.ac.be/public/>).

В Украине исследования потребления антибактериальных препаратов с использованием унифицированных

международных показателей единичны и не систематизированы [5].

Особенности потребления пенициллинов рассматривались Л.В. Яковлевой и соавт., 2010 [6]. Потребление цефалоспоринов разных поколений ранее не рассматривалось.

С целью изучить динамику потребления пенициллинов и цефалоспоринов в Украине и проанализировать закономерности, тенденции применения этих препаратов было проведено данное фармакоэпидемиологическое исследование.

Материалы и методы

Были проанализированы данные о продажах антибактериальных препаратов в Украине за период 2007–2010 гг., полученные с использованием базы данных компании SMD.

Для оценки уровня потребления препаратов использовали рекомендуемую ВОЗ методологию расчета DDD/1000/день, которая позволяет получить унифицированные данные для сравнения и оценки потребления антибиотиков в различных регионах конкретной страны или мира. DDD — это количество средних поддерживающих доз, которое было принято больными на определенной территории (в конкретном регионе, медицинском или аптечном учреждении) за определенный период времени (месяц, квартал, год).

Информация о величинах DDD взята на сайте ВОЗ по методологии лекарственной статистики.

Сведения о численности населения Украины получены из ежегодных справочников Центра медицинской статистики МЗ Украины.

Рассчитывались показатели динамики потребления антибиотиков в целом для каждой группы и для отдельных препаратов с оценкой темпов роста и величины прироста.

Подсчитано и проанализировано количество генерических форм препаратов обеих групп.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты

В соответствии с данными, полученными ранее, потребление антибиотиков в Украине находится на стабильно низком уровне в сравнении с другими странами Европы, и в 2007, 2008, 2009 гг. составляло 9,5563, 9,5145 и 9,4442 DDD/1000/день соответственно. В 2010 г. данный показатель снизился до 8,6376 DDD/1000/день (на 8,5% в сравнении с 2009 г.). Структура потребления антибиотиков различных групп представлена на рисунке 1.

Антибиотики пенициллинового ряда, как природные, так и полусинтетические, являются наиболее часто потребляемыми препаратами. Уровень их использования почти в два раза выше, чем антибактериальных препаратов других групп. В динамике их потребление незначительно колеблется то в сторону увеличения — в 2008 и 2009 гг., то в сторону снижения — в 2010 г.

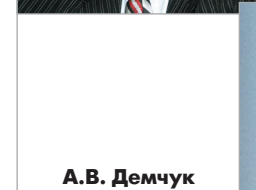
Потребление цефалоспоринов почти в три раза ниже, чем пенициллинов. Хотя они являются единственной группой препаратов, где наблюдается увеличение потребления в течение последних четырех лет. Прирост за указанный период составил 19,4%.

Анализ потребления пенициллинов показал, что внутри группы безусловным лидером является полусинтетический препарат амоксициллин. Тем не менее уровень его потребления постепенно снижается с 1,661 DDD/1000/день в 2007 г. до 1,534 DDD/1000/день в 2010 г. (–7,6%) (рис. 2).

Спектр действия амоксициллина достаточно широк. Препарат высокоактивен в отношении основных бактериальных возбудителей инфекций дыхательных и мочевыводительных путей, входит в схемы лечения хеликобактерной инфекции у больных с хроническим гастритом и пептической язвой. Этот антибиотик удобен



Ю.М. Мостовой



А.В. Демчук



в применении, так как может назначаться per os, обладает хорошими фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками: хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, не взаимодействует с пищей, имеет длительный период полувыведения, что позволяет его использовать 2 раза в день.

Потребление ингибиторзащищенного амоксициллина — амоксициллина/клавуланата почти в три раза меньше. Однако это единственный препарат данной группы, применение которого за анализируемый период возросло с 0,52 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,918 DDD/1000/день в 2010 г. (+76,5%).

Добавление клавулановой кислоты к амоксициллину существенно расширило спектр его действия. Препарат активнее подавляет микроорганизмы, которые продуцируют β-лактамазы, поэтому высокоэффективен в отношении не только пневмококка, стрептококков, *S. aureus*, но и большинства грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *Enterobacteriaceae*), анаэробов. Наличие двух форм препарата — парентеральной и пероральной — позволяет использовать его в ступенчатой терапии, что удобно для пациентов и существенно снижает затраты на лечение.

Уникальность данного препарата в том, что он — единственный антибиотик, к которому в течение 30-летнего периода использования не наблюдается клинически значимого роста устойчивости микроорганизмов [2].

Применение другого ингибиторзащищенного аминопенициллина — ампициллина/сульбактама — находится на низком уровне, но в динамике его потребление выросло за четыре года на 50%. Спектр активности этого антибиотика сходный с таковым амоксициллина/клавуланата. Он обладает некоторой активностью в отношении

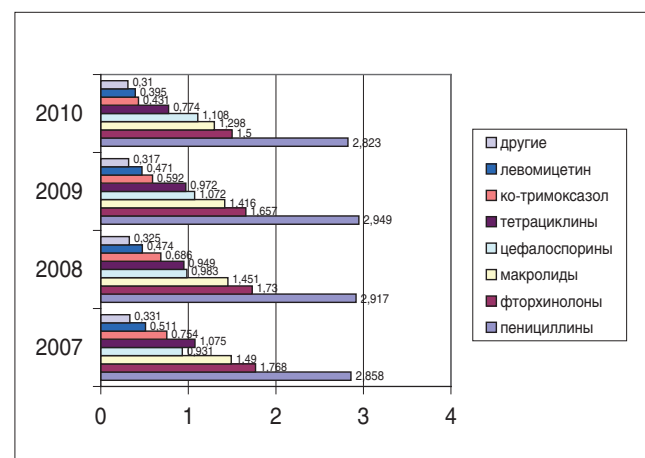


Рис. 1. Динамика использования антибактериальных препаратов различных групп в Украине, DDD/1000/день

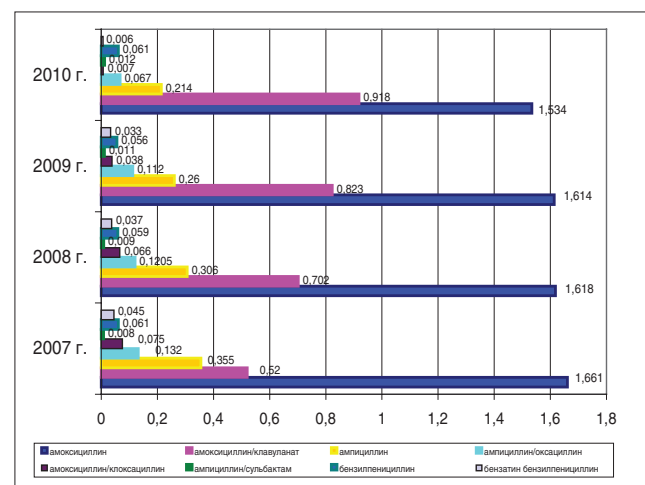


Рис. 2. Динамика использования пенициллинов в Украине, DDD/1000/день

Acinetobacter, который вызывает наиболее опасные и трудные для лечения госпитальные инфекции. Ампицилин/сульбактам выпускается только в парентеральной форме и вводится 3 раза в сутки, поэтому применяется в стационаре преимущественно у больных с госпитальными или абдоминальными инфекциями, что и объясняет низкий уровень потребления.

Применение ампициллина, комбинации ампициллина с оксациллином и амоксициллина с клаксациллином находится на низком уровне и за анализируемый период снизилось на 39,7, 49,2 и 90,7% соответственно.

Спектр действия ампициллина соответствует таковому амоксициллина. Однако этот антибиотик плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому не создает необходимых бактерицидных концентраций в крови и очагах инфекции. Влияя на грамотрицательную микрофлору кишечника, препарат вызывает явления дисбиоза и может стать причиной развития антибиотикассоциированной диареи, поэтому в последнее время его применяют все реже, преимущественно в ситуациях, когда необходимо подавление деятельности микрофлоры кишечника.

Оксациллин и клаксациллин являются одними из первых антибиотиков пенициллинового ряда с узким спектром действия, созданных в 60-е годы для преодоления активности β-лактамаз (пенициллиназ) *S. aureus*. Сейчас созданы препараты, которые существенно превосходят по активности оксациллин и клаксациллин, поэтому последние утратили клиническое значение. Комбинации этих препаратов с аминопенициллинами должны были бы расширить их спектр действия, но соотношение препаратов и их дозы низкие, они не создают необходимых бактерицидных концентраций в крови и тканях. Увеличение дозы комбинированного препарата приводит к увеличению вероятности развития побочных явлений, токсических осложнений.

Динамика потребления оксациллина и клаксациллина отражает позитивные тенденции в ограничении использования препаратов с низкой эффективностью.

Потребление природных пенициллинов находится на низком уровне и в динамике практически не изменяется. Это свидетельствует о том, что препараты сохраняют активность в отношении чувствительных к ним возбудителей, заняли свою нишу в лечении бактериальных инфекций благодаря высокой эффективности и проверенной более чем полувековой историей применения безопасности.

Особенность украинского рынка антибактериальных препаратов состоит в наличии большого количества генерических форм. Подсчет количества генериков в 2010 г. показал, что 11 зарегистрированных молекул пенициллинов представлены 52 генерическими препаратами, при этом зарегистрировано наибольшее число генериков амоксициллина/клавуланата — 19 препаратов и амоксициллина — 11 препаратов. Именно эти препараты являются лидерами потребления в группе пенициллинов. Другие антибиотики насчитывают от 2 до 5 генериков, и только амоксициллин/сульбактам представлен одним препаратом.

Возможно, большое количество генерических форм влияет на более высокий уровень потребления определенного антибиотика.

Лидирующее место по потреблению в группе цефалоспориновых антибиотиков занимают препараты третьего поколения, преимущественно за счет цефтриаксона, который составляет более 50% потребления цефалоспоринов (рис. 3).

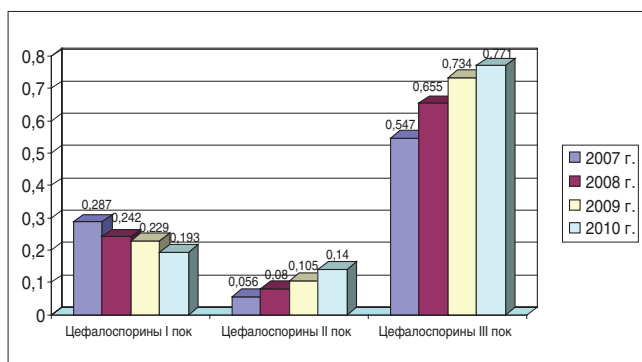


Рис. 3. Динамика потребления цефалоспоринов в Украине, DDD/1000/день

Использование цефалоспоринов первого поколения в динамике снижается. Если в 2007 г. они составляли около трети в структуре потребления цефалоспоринов, то в 2010 г. их доля составила менее 20%. Это свидетельствует о позитивных тенденциях. Препараты этой группы имеют очень ограниченный спектр воздействия на грамположительную микрофлору, преимущественно стафилококков, а в отношении стрептококков, в том числе и пневмококка, значительно уступают в активности

пенициллинам. В отношении большинства грамотрицательных возбудителей, атипичных микроорганизмов они вообще не эффективны.

Цефазолин, бесспорно, является самым популярным антибиотиком среди цефалоспоринов первого поколения. Именно доля его потребления, которое за четыре года снизилось на 57,6%, повлияла на структуру применения этих антибиотиков (рис. 4).

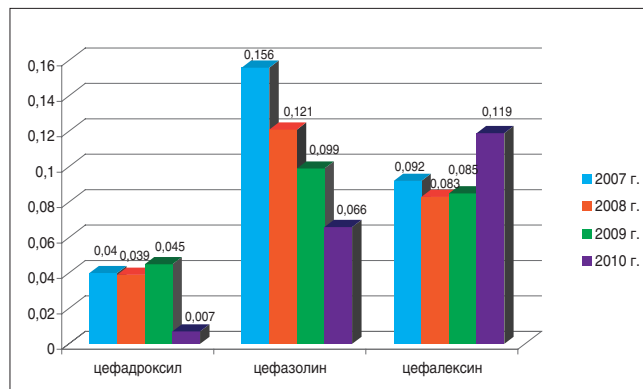


Рис. 4. Динамика потребления цефалоспоринов первого поколения, DDD/1000/день

Цефалексин в 2007–2009 гг. применялся почти в 1,5 раза реже, чем цефазолин. Но в отличие от этого препарата использование цефалексина в 2010 году увеличилось на треть. Применение цефадроксика в 2007 г. было в 4 раза ниже, чем цефазолина, а к 2010 г. оно снизилось на 75%.

Оба препарата — цефалексин и цефадроксил — являются пероральными антибиотиками и применяются преимущественно как альтернативные для лечения нетяжелых бактериальных инфекций верхних дыхательных, мочевыделительных путей и кожи, особенно если предполагается инфицирование *S. aureus*. Низкий уровень их потребления отражает приверженность и пациентов, и врачей к более эффективным и безопасным препаратам первой линии, которыми в большинстве случаев являются защищенные и незащищенные аминопенициллины.

Несмотря на невысокий уровень использования цефалоспоринов второго поколения, которые в нашей стране представлены цефуроксимом для парентерального и перорального введения, за наблюдаемый период применение препарата стремительно выросло почти в 3 раза. Препарат обладает более широким спектром действия, чем цефалоспорины первого поколения, что позволяет с успехом использовать его для лечения большинства наиболее распространенных инфекций дыхательных, мочевыделительных путей. Он удобен в применении, может быть использован для ступенчатой терапии. Очевидно, практикующие врачи постепенно открывают для себя преимущества этого препарата, что и отражается уровнем его потребления.

Цефалоспорины третьего поколения являются наиболее многочисленной группой цефалоспориновых антибиотиков, используемых в Украине. В нашей стране зарегистрировано девять молекул представителей этого класса. Несмотря на такое разнообразие, наиболее потребляемым антибиотиком в этой группе является цефтриаксон. Его использование за период с 2007 по 2010 г. возросло на 25,4% (рис. 5).

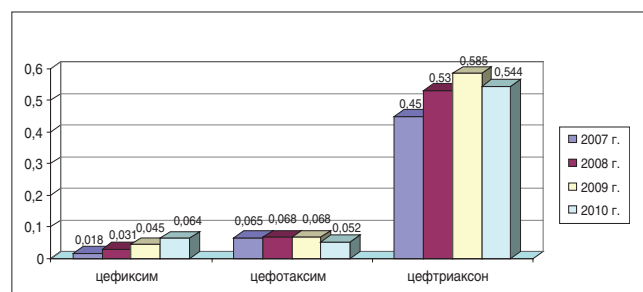


Рис. 5. Динамика потребления наиболее часто назначаемых цефалоспоринов третьего поколения, DDD/1000/день

Препарат удобен в применении, благодаря длительному периоду выведения может использоваться один раз в сутки. Цефтриаксон входит в стандарты лечения большинства инфекционных заболеваний различных органов и систем, хорошо комбинируется с другими препаратами, что позволяет расширить спектр антибактериального воздействия и повысить эффективность эмпирической терапии.

Существенное увеличение потребления наблюдается также и у других представителей группы цефалоспоринов третьего поколения — цефиксима в 2,5 раза, цефоперазона — на 39,4% (от 0,0071 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,0099 в 2010 г.), цефтазидима почти в 2 раза (от 0,0039 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,0112 в 2010 г.), цефтибулена более чем в 1,5 раза (от 0,0023 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,0058 в 2010 г.).

Только для цефотаксима наблюдается тенденция к снижению потребления с 0,0651 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,0518 DDD/1000/день в 2010 г. (-20,4%).

Цефалоспорины четвертого поколения были разработаны как препараты, активные против полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы широкого и расширенного спектров действия. Применяются эти препараты у больных с тяжелыми госпитальными и негоспитальными инфекциями, так как они являются цефалоспорины наиболее широкого спектра действия, влияющими на грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы и анаэробы. Кроме того, эти препараты имеют повышенную способность проникать внутрь бактериальной клетки и удерживаться там, что и обеспечивает надежный бактерицидный эффект [3].

Место цефалоспоринов четвертого поколения как препаратов резерва обуславливает невысокий уровень их потребления. В течение 2007–2010 гг. в Украине использовался только цефепим. Уровень его применения был невысоким и колебался от 0,0018 DDD/1000/день в 2007 г. до 0,0029 DDD/1000/день в 2008 г. Далее он несколько снизился — до 0,0028 DDD/1000/день в 2009 г. и вновь увеличился до 0,0042 DDD/1000/день в 2010 г. Цефепимом начали использовать только в 2010 г., уровень его потребления очень низкий — 0,000013 DDD/1000/день. Также в 2010 г. появился комбинированный препарат — сочетание цефепима с амикацином (потребление — 0,000098 DDD/1000/день).

Анализ количества генерических форм цефалоспоринов показал, что 16 молекул представлены 122 генерическими формами.

Аналогично группе пенициллинов количество генерических препаратов отчасти соответствует уровню потребления. Цефтриаксон как наиболее часто потребляемый антибиотик имеет наибольшее количество генерических форм.

Потребление цефепима довольно низкое, несмотря на множество его генерических форм. И хотя существует большое количество генериков цефазолина, его применение продолжает снижаться.

Учитывая описанные особенности потребления антибиотиков в Украине, прямая зависимость между количеством генерических препаратов и частотой назначений того или иного антибиотика не прослеживается.

Это подтверждает, что уровень использования этих препаратов определяется взаимодействием многих факторов, одним из которых является количество предложений различных фармацевтических компаний.

Заключение

Динамика потребления пенициллинов и цефалоспоринов в Украине отражает позитивные тенденции. Наблюдается постепенное сокращение применения устаревших малоэффективных препаратов пенициллинового ряда (ампициллин, оксациллин) и рост потребления защищенного амоксициллина, который является одним из самых эффективных и безопасных антибиотиков.

Позитивным является также снижение потребления цефалоспоринов первого поколения (цефазолина, цефадроксика) и постепенное увеличение использования цефуроксима — препарата с более широким и оптимальным спектром действия в отношении ведущих возбудителей наиболее распространенных бактериальных инфекций.

Большая популярность цефтриаксона несет в себе потенциальную опасность роста резистентности к этому препарату и развития побочных реакций, что требует более тщательного контроля рациональности применения данного антибиотика.

Значительное количество генерических препаратов пенициллинов и цефалоспоринов в некоторой степени влияет на уровень их потребления и создает дополнительные сложности для оценки их качества, эффективности и безопасности.

Литература

- ESAC Final Management Report 2009-2010//European Surveillance of Antimicrobial Consumption. — 2010. — 153 p.
- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. ERS Task Force Report in collaboration with ESCMID/Infectious Diseases. — 2011. — 17 (Suppl. 6). P. 1-24 & E1-E59.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии (под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова) // Смоленск. МАКМАХ. — 2007. — 464 с.
- Вікторов О.П. Цефалоспорины чи фторхінолоны? Проблеми безпеки при медичному застосуванні залишаються//Укр. хіміотер. журн., 2010. — № 1-2 (23). — С. 11-18.
- Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине//Укр. мед. часопис. — 2008. — № 1 (63). — С. 105-110.
- Яковлева Л.В., Матяшова Н.А., Филиппенко Ю.В. Фармакоэпидемиологическая оценка потребления пенициллиновых антибиотиков с использованием ATC/DDD-методологии // Рациональная фармакотерапия. — 2010. — № 4. — С. 37-39.