

**Е.И. Коняева, к.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь**

# Оптимальный выбор среди цефалоспоринов на амбулаторном этапе: взгляд клинического фармаколога

**Несмотря на то что цефалоспорины появились на фармацевтическом рынке в 1960-х гг., они продолжают оставаться одними из самых назначаемых антибактериальных препаратов.**

Эта группа β-лактамовых антибиотиков представлена обширным списком препаратов, в котором более 50 наименований. Традиционно указанные антибактериальные препараты подразделяют на поколения, которых в настоящее время насчитывается пять. Важным моментом являются существенные отличия в спектре действия цефалоспоринов в зависимости от принадлежности к тому или иному поколению. К сожалению, на практике это обстоятельство далеко не всегда учитывается врачами, что ведет к нерациональному использованию цефалоспоринов, неудачам терапии, а также обуславливает рост резистентности микроорганизмов.

Что касается использования цефалоспоринов в амбулаторной практике для лечения респираторных инфекций, когда выбор антибиотика чаще всего происходит эмпирически, то оптимальным спектром для этих целей обладают представители II поколения. Главное клиническое отличие последних от препаратов I поколения – более высокая активность в отношении грамотрицательной флоры. В отличие от цефалоспоринов III поколения, которые в основном создавались для применения против госпитальной грамотрицательной флоры, представители II поколения обладают более высокой активностью в отношении грамположительных возбудителей.

К цефалоспорином II поколения относятся ацетоксизтиловый эфир цефуроксима для приема внутрь. В Украине оригинальный цефуроксима аксетил представлен препаратом Зиннат™ («ГлаксоСмитКляйн», Великобритания).

Одним из достоинств цефуроксима аксетила является то, что он представляет собой пролекарство. Пролекарства – это фармакологически неактивные вещества, которые в организме превращаются в активные, вызывающие фармакологические эффекты. Создание пролекарств имеет целью улучшение фармакокинетических параметров, что приводит к ускорению и увеличению всасывания, и/или повышению избирательности действия лекарственного средства (ЛС), что повышает их эффективность и безопасность [1]. Попадая в кишечник, цефуроксима аксетил (в желудке он находится в неактивной форме) подвергается гидролизу в стенке тонкой кишки и превращается в активную форму (цефуроксим), которая и попадает в системный кровоток. Благодаря фармакокинетическим особенностям пролекарства при приеме цефуроксима аксетила риск развития неблагоприятных эффектов на ЖКТ (нарушения микрофлоры или моторики кишечника) минимален в отличие от многих антибиотиков, в том числе и представителей цефалоспоринов III поколения.

Среди цефалоспоринов II поколения цефуроксим является единственным препаратом, устойчивым к β-лактамазам благодаря наличию в его молекуле оксим-группы.

Цефуроксим обладает высокой антимикробной активностью против основных возбудителей респираторных инфекций: Streptococcus spp., Staphylococcus spp., M. Catarrhalis и Haemophilus spp., в том числе в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов. Из семейства Enterobacteriaceae к цефуроксиму чувствительны не только E. coli, P. mirabilis, но и Klebsiella spp., P. vulgaris, S. koseri. При продукции перечисленными микроорганизмами β-лактамаз широкого спектра также сохраняется чувствительность к цефуроксиму.

Пероральная форма цефуроксима (препарат Зиннат™) предназначена для лечения бактериальных инфекций верхних дыхательных путей (стрептококкового тонзиллофарингита, острого синусита, острого среднего отита); бактериальных инфекций нижних дыхательных путей (обострения хронического бронхита / ХОЗЛ,

внебольничной пневмонии); инфекций мочевыводящих путей; инфекций кожи и мягких тканей; инфекций костей и суставов.

Среди всех пероральных цефалоспоринов Зиннат единственный обеспечивает в жидкости среднего уха концентрации выше минимальной подавляющей концентрации для наиболее значимых возбудителей острого среднего отита на протяжении 40% временного интервала между дозированием, а этот показатель в первую очередь отражает клиническую эффективность β-лактамов [2].

Эффективность Зинната, по данным сравнительных исследований, при среднем отите составляет 93%, при синусите – 89%, тонзиллофарингите – 97%, пневмонии – 92%, обострениях хронического бронхита – 95% [2, 3].

Всегда ли мы можем быть уверены в эффективности того или иного препарата? Проблема, касающаяся лекарственных препаратов в целом и антибиотиков в частности, – это проблема брендов и генериков. В Украине, по официальным данным, на сегодня среди 13 229 ЛС 69% составляют генерики. Нет никаких сомнений в том, что качественный генерический препарат позволяет существенно снизить затраты на лечение. Только Европейскому союзу генерики в течение последних 20 лет позволяют экономить 20 млрд евро ежегодно. Однако необходимое условие такой экономии – это качество генерического препарата. Это должен быть лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальными продуктами аналогичного состава, выпускаемый иным производителем, но не разработчиком оригинального препарата. В то же время, по данным исследований ВОЗ, 10–20% генерических ЛС, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку [4].

При исследовании эквивалентности антимикробных препаратов важное значение имеет изучение всех составляющих данного понятия [5]. В литературе встречаются работы по изучению биоэквивалентности антибиотиков для парентерального введения, в частности меропенема, цефтриаксона, цефотаксима, других молекул. Во всех работах показано, что генерические препараты по сути не являются биоэквивалентными брендам. Таким образом, для того чтобы потребитель мог воспользоваться экономическим преимуществом генериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности оригинальным препаратам, необходимо, чтобы в государстве функционировала действенная система контроля качества фармацевтических продуктов – как генерических, так и оригинальных [6].

Использование воспроизведенных ЛС в определенных ситуациях действительно помогает сэкономить бюджетные деньги и охватить современной фармакотерапией большее количество больных. Только в этой ситуации

необходимо абсолютно точно знать, что генерик и оригинальный препарат терапевтически эквивалентны (т.е. они должны быть фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам [7]).

Не меньшие проблемы существуют с фармацевтической биоэквивалентностью антимикробных препаратов, применяемых внутрь. Классической уже стала работа профессора Nightingale [8, 9], в которой он приводит данные сравнительного анализа качества оригинального препарата кларитромицина и 40 его генериков 13 разных производителей из разных стран. Результаты оказались малоутешительными: у 28 генериков количество высвобождающегося при растворении активного вещества было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все воспроизведенные препараты имели соответствующую спецификацию. У 24 из 40 генерических копий были превышены рекомендованный лимит посторонних примесей (3%) и порог содержания (>0,8%) 6,11-ди-О-метил-эритромицина А – соединения, ответственного за возникновение нежелательных реакций.

В работе греческих ученых [10] изучена частота послеоперационных осложнений в группе больных (n=618), получавших в качестве антибиотикопрофилактики оригинальный цефуроксим (Зинацеф™), по сравнению с таковой у пациентов, получавших с этой же целью генерический препарат. Частота инфекционных осложнений при аортокоронарном шунтировании в первой группе составила 1,9%, тогда как во второй – 10,1%. Совершенно очевидно, какие медицинские, этические и экономические проблемы возникли у врачей и пациентов в связи с отсутствием качественной антибиотикопрофилактики.

Важно, что изменение фармацевтических свойств генерического препарата может снизить его биодоступность, а следовательно, в конечном итоге приводит к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта [4, 5].

Из приведенных фактов вытекает совершенно очевидный вывод: генерики, которые в отличие от оригинального препарата не гарантируют терапевтическую эффективность, уступают брендам, теряют свое главное преимущество – меньшую стоимость, поскольку при использовании воспроизведенного препарата приходится назначать его в больших дозах с другой кратностью введения либо переходить на альтернативные ЛС в случаях клинических неудач.

Необходимо проявлять настороженность и в отношении очень низкой цены генерика. В себестоимости их производства примерно половина затрат приходится на субстанцию, поэтому многие производители пытаются



Е.И. Коняева

закупить дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, являющихся, по данным ВОЗ, основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции. Качество этих субстанций часто бывает крайне низким из-за того, что при их изготовлении используются модифицированные методы синтеза, приводящие к образованию токсических примесей, продуктов деградации и т.д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции [4]. В Украине зачастую генерические цефалоспорины не имеют даже преимуществ в цене и стоят дороже оригинальных препаратов (табл.).

Одним из современных требований, предъявляемых к лекарственному средству, является хороший комплаенс. Последнему придается большое значение при оценке эффективности фармакотерапии, так как даже при абсолютно правильно подобранном препарате низкая приверженность к терапии может свести на нет результаты лечения. В известном исследовании S.A. Eisen (1990) показано, что при кратности приема ЛС 4 р/сут комплаенс составляет 39%, 2 р/сут – 75%, тогда как в случае однократного приема – 84% [11].

Хороший комплаенс при приеме Зинната обусловлен, во-первых, возможностью принимать препарат в режиме 2 р/день, во-вторых, наличием удобных лекарственных форм – помимо таблеток, это суспензия и саше.

Что касается побочных эффектов при лечении цефалоспорином, наиболее частыми практическим значение имеют аллергические реакции (2–18% случаев), изменения кровотока, нарушения со стороны печени и почек, дисбиоз, суперинфекция, местные реакции и влияние на ЦНС [12, 13]. Цефуроксима аксетил не содержит N-метилтиотетразольной группы и в связи с этим обладает меньшей токсичностью по сравнению с цефамандолом, а также не вызывает дисульфирамоподобной реакции при сочетании с алкоголем, характерной для других цефалоспоринов. Кроме того, благодаря отсутствию N-метилтиотетразольной группы цефуроксим не вызывает тяжелых кровотечений [14]. Таким образом, Зиннат™ обладает хорошей переносимостью и сбалансированным профилем «эффективность/безопасность».

Фармакокинетический профиль Зинната позволяет создавать необходимые терапевтические концентрации в очагах инфекции, что обеспечивает клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей; позволяет принимать препарат дважды в день, что обеспечивает хорошую приверженность пациентов к лечению. Выведение активного вещества в неизменном виде почками, минуя ЖКТ, обеспечивает минимальное количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и хорошую переносимость.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн».

ZNNT/10/UA/29.03.2013/7427

Таблица. Есть ли в Украине оригинальные цефалоспорины?		
Препарат	Оригинальный	Воспроизведенный
I поколение		
Цефазолин	Нет	12 (Индия, Иран, Украина)
Цефалексин	Нет	6 (Индия, Иордания, Македония, Украина)
II поколение		
Цефуроксим	Да Зиннат™ («ГлаксоСмитКляйн», Великобритания)	18 (Индия, Иордания, Кипр, Турция, Украина)
III поколение		
Цефиксим	Нет	6 (Индия, Иордания, Македония, Иран)
Цефподоксим	Нет	3 (Индия, Иордания, Турция)
Цефтриаксон	Да (Швейцария)	35 (Индия, Грузия, Греция, Украина)
По данным СИР «Фармэксplorер» ООО «Проксима Рисерч» на 09.07.2012.		