

## АНАЛІЗ АМБУЛАТОРНОГО СПОЖИВАННЯ ПЕНІЦИЛІНОВИХ АНТИБІОТИКІВ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** пеніцилінові антибіотики, споживання, АТС/DDD-методологія

Історія боротьби з інфекціями налічує тисячі років. З поглибленням знань у галузі біології та медицини людина намагалася протиставити інфекційним хворобам засоби, які були дані самою природою: трави, мінерали, цілющі води і грязі, продукти тваринного походження.

Ера ефективної боротьби з інфекційними захворюваннями в глобальних масштабах почалася з моменту відкриття Флемінгом пеніциліну – першого антибіотика, який у середині минулого сторіччя в півтора рази збільшив середню тривалість життя в розвинених країнах і став основою для розроблення самої великої групи антибактеріальних препаратів –  $\beta$ -лактамів.

На сьогодні пеніциліни є ефективними і найбільш часто використовуваними антибактеріальними засобами [1]. Однак в сучасних умовах особливого значення набуває своєчасне і адекватне застосування антибіотиків, чого в даний час не завжди дотримуються. Широке необгрунтоване застосування антибіотиків сприяє збільшенню числа антибіотикостійких мікроорганізмів, а, отже, і зниженню ефективності терапії. Зазначені фактори сприяють продовженню термінів госпіталізації і збільшенню вартості терапії.

За останні роки у фахових виданнях зростає кількість публікацій, присвячених фармакоеконічному аналізу використання антибактеріальних засобів в Україні. У науковій літературі є дані про споживання антибактеріальних препаратів в грошовому і натуральному вираженні, які представлені аналітичними компаніями з дослідження ринку (Моріон) [2, 6] та дослідження, здійснені співробітниками кафедри фармакоеконіки НФаУ – опубліковано дослідження Мостового Ю. М. та Демчук А. В. по споживанню антимікробних препаратів за АТС/DDD-методологією.

У 2007 р. було опубліковано перші результати масштабного проекту ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). ESAC – це міжнародна мережа спостережних систем, що покликана збирати порівняні і достовірні дані про використання протимікробних лікарських засобів (Vander Stichele RH et al., 2004). Україна не бере участь в дослідженнях ESAC. В зв'язку з цим актуальним є вивчення динаміки споживання пеніцилінів в Україні та визначення основних напрямів в їх призначенні.

**Мета** статті – аналіз амбулаторного споживання антибактеріальних засобів групи пеніцилінів протягом 2006–2011 рр. по всій території України за допомогою АТС/DDD-методології, а також порівняння отриманих даних з результатами подібних досліджень в різних країнах.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дані про споживання досліджуваних препаратів було представлено із застосуванням рекомендованої ВООЗ АТС/DDD-методології, яка використовує широко розповсюджену класифікаційну систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) і спеціально розроблену одиницю виміру DDD (Defined Daily Dose), що її використовують переважно в дослідженнях споживання лікарських засобів. DDD – це розрахована середня підтримуюча добова доза лікарського засобу, який застосовують за основними показаннями у дорослих. DDD є «технічною» одиницею вимірювання, яку розраховують

експерти ВООЗ на пацієнта масою тіла 70 кг, і не завжди відповідає рекомендованій добовій дозі препарату, яку призначають (prescribed daily dose — PDD) [3].

АТС/DDD-методологію застосовують для моніторингу споживання певних груп ЛЗ, що представляють особливий інтерес для суспільства з точки зору медичних, соціальних та економічних наслідків їх нерационального застосування, вона дає можливість здійснювати тривалі дослідження на різних рівнях споживання препаратів, а також порівнювати ці дані між різними лікувальними установами, регіонами, країнами. Для розрахунку споживання антибактеріальних засобів досліджуваної групи був використаний показник DDDs на 1000 жителів на добу (DDD/1000/доба). Розрахунки проводили за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон».

### Результати дослідження та обговорення

Натепер група пеніцилінів включає цілу низку препаратів, які залежно від джерел отримання, особливостей хімічної структури та антимікробної активності підрозділяють на кілька підгруп.

Природні: бензилпеніцилін (пеніцилін) натрієва і калієва солі, бензатин бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін.

Напівсинтетичні: ізоксазолілпеніциліни (оксацилін), амінопеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін), карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін), уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін), інгібіторозахищені пеніциліни (амоксицилін / клавуланат, ампіцилін / сульбактам, тикарцилін / клавуланат, піперацилін / тазобактам) [4, 7].

Т а б л и ц я 1

#### Структура українського ринку антибіотиків пеніцилінового ряду

Міжнародна непатентована назва	Кількість найменувань з урахуванням всіх лікарських форм (шт.)		
	вітчизняні	іноземні	всього
Природні пеніциліни			
Бензилпеніцилін	3	2	5
Бензатину бензилпеніцилін	0	1	1
Феноксиметилпеніцилін	0	1	1
Бензатину бензилпеніцилін + Бензилпеніцилін	2	0	2
Синтетичні пеніциліни			
Амоксицилін	7	34	41
Ампіцилін	7	1	8
Ампіцилін + Оксацилін	2	0	2
Амоксицилін + Клавуланат	4	36	40
Амоксицилін + Сульбактам	0	6	6
Ампіцилін + Сульбактам	1	7	8
Піперацилін + Тазобактам	0	1	1
Тікарцилін + Клавуланат	0	1	1
Комбіновані пеніциліни	0	2	2
Всього	26	92	118

Загальна кількість пропозицій пеніцилінів вітчизняних та імпорتنних виробників становить 118, з них – 26 пропозицій вітчизняних і 92 – імпорتنних фірм-виробників, що свідчить про високу насиченість українського фармацевтичного ринку імпортними препаратами (табл. 1). Причинами цього може бути недостатнє фінансування цієї галузі фармації, що робить неможливим розроблення і випуск нових антибіотиків вітчизняними виробниками.

В ході подальшого дослідження за допомогою АТС/DDD-методології було здійснено аналіз споживання досліджуваних препаратів (рис. 1, 2).

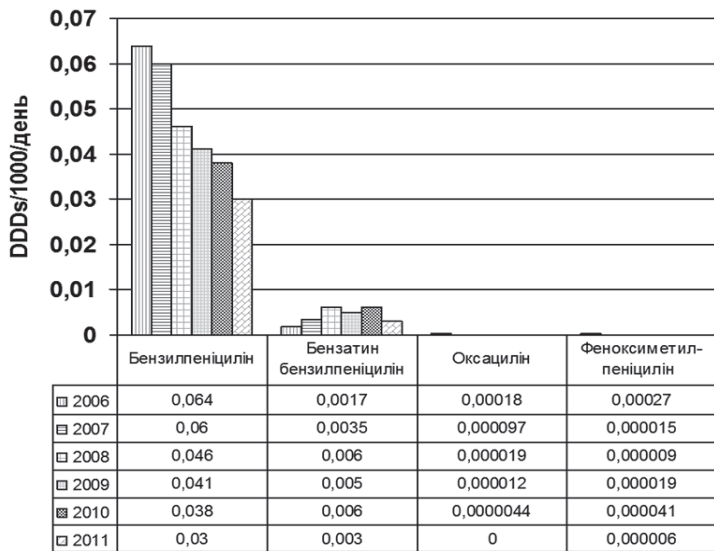


Рис. 1. Діаграма споживання природних і напівсинтетичних пеніцилінів

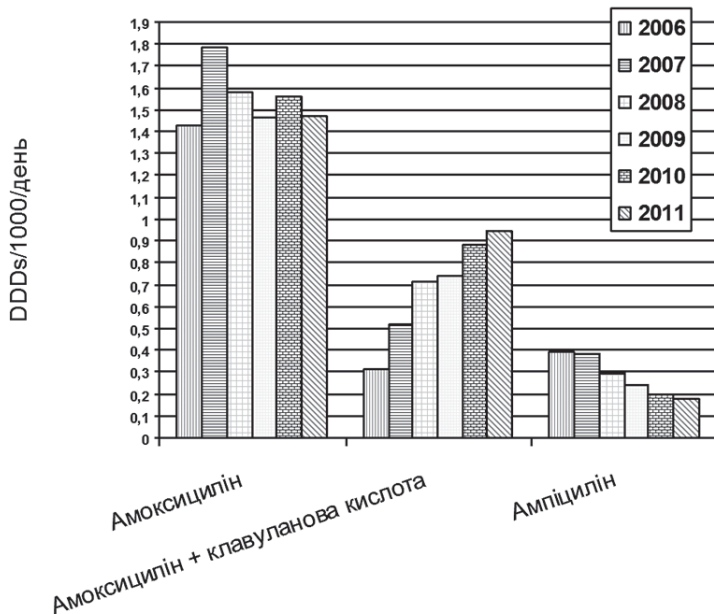


Рис. 2. Діаграма споживання пеніцилінів широкого спектра дії

Аналіз отриманих даних свідчить, що найбільш популярним природним пеніциліном є бензилпеніцилін (пеніцилін). Це перший природний антибіотик і незважаючи на те, що майже за 60 років, що пройшли з початку його застосування, синтезовано багато інших груп антибіотиків, пеніцилін продовжує залишатися одним з важливих препаратів. Він має потужну бактерицидну дію відносно ряду клінічно значущих збудників (стрептококи, менінгококи тощо), а також доступний за вартістю. Однак попит на нього з часом зменшується (зниження споживання майже на 40% в 2011 р. відносно 2006 р.), що може бути пов'язано з притаманними йому вадами – набута резистентність до стафілококів, пневмококів, гонококів, а також висока перехресна алергенність [11].

На другому місці по споживанню знаходиться бензатин бензилпеніцилін. Цей препарат є пролонгованою формою бензилпеніциліну, створює депо за внутрішньом'язового введення та забезпечує уповільнене вивільнення діючої речовини. Однак не створює високих концентрацій в крові і практично не проходить че-

рез гематоенцефалічний бар'єр, тому його не можна застосовувати при терапії важких інфекцій і використання обмежується лікуванням тонзилофарингіту і сифілісу, профілактикою рожі, скарлатини та ревматизму.

Споживання оксациліну з часом зменшується і призводить до повного виходу цього препарату з ринку у 2011 р. За антимікробним спектром він близький до природних пеніцилінів, проте поступається їм за рівнем активності відносно більшості мікроорганізмів. Принциповою відмінністю оксациліну від інших пеніцилінів є стійкість до гідролізу багатьма  $\beta$ -лактамазами. Основне клінічне значення має стійкість оксациліну до стафілококових  $\beta$ -лактамаз [5]. Завдяки цьому оксацилін виявляється високоактивним щодо переважної більшості штамів стафілококів – збудників позалікарняних інфекцій. Проте активність препарату щодо інших мікроорганізмів не має практичного значення. Внаслідок, призначення даного препарату можливе тільки у разі підтвердженої стафілококової інфекції різної локалізації. Всі ці чинники обмежують застосування оксациліну.

Найбільш питома вага в загальній структурі споживання пеніцилінів характерна для пеніцилінів широкого спектра дії, причому переважно за рахунок споживання амоксициліну та ампіциліну (рис. 2).

Провідну позицію протягом усього періоду дослідження займали препарати з діючою речовиною амоксицилін. Найбільший пік споживання групи препаратів амоксициліну відзначено в 2007 р. – 1,78 DDDs/1000 жителів/добу.

При подібній активності відносно більшості грампозитивних мікроорганізмів, грамнегативних коків, анаеробів і спірохет амінопеніциліни мають цілу низку переваг порівняно з природними пеніцилінами. До них відносять більш високу стійкість в кислому середовищі шлунка а, отже, можливість перорального застосування; розширений спектр антимікробної дії, що включає низку грамнегативних мікроорганізмів, в першу чергу гемофільної палички, що особливо важливо у випадку інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легенів. Рівень набутої резистентності респіраторних збудників до амінопеніцилінів трохи нижчий, ніж до природного пеніциліну. Крім цього в амбулаторних умовах використовуються переважно пероральні форми, чого на відміну від амінопеніцилінів позбавлені природні пеніциліни. Пероральна форма більш зручна для пацієнтів, більш вигідна за вартістю і супроводжується меншою частотою небажаних реакцій. Всі ці чинники зумовлюють великий попит на амінопеніциліни [4, 10].

Одне з провідних місць за обсягами споживання займає ампіцилін, але на відміну від амоксициліну попит на цей препарат з часом зменшується (з 0,39 у 2006 р. до 0,18 DDDs/1000 жителів/добу в 2011 р.). Це може бути пов'язано з фармакокінетичними особливостями (погане всмоктування при прийомі всередину, зниження біодоступності залежно від прийому їжі, а також більш високий показник періоду напіввиведення) та зростанням резистентності мікроорганізмів до цього препарату.

Окрім амоксициліну та ампіциліну найбільш істотну частку в структурі споживання займає амоксицилін захищений клавулановою кислотою. Цей показник значно нижчий порівняно і зі звичайним амоксициліном, проте за результатами аналізу за чотири роки відзначена тенденція до зростання споживання з 0,31 у 2006 до 0,95 DDDs/1000 жителів/добу у 2011 р. Для амоксициліну цей показник становить 1,43 і 1,47 DDDs/1000 жителів/добу відповідно.

Захищені амінопеніциліни характеризуються високою стійкістю щодо  $\beta$ -лактамаз. Їх антимікробний спектр розширений за рахунок таких грамнегативних бактерій, як *Klebsiella species*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а також анаеробів групи *Bacteroides fragilis*. Окрім того, вони активні щодо мікрофлори з набутою резистентністю – стафілококів, гонококів, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus species*, *Proteus mirabilis*. Більш ніж 30-річний термін клінічного застосування препарату і численні клінічні дослідження довели високу ефективність амоксициліну/клавуланату при лікуванні різних інфекцій. На цей час захищені амінопеніциліни

розглядають як препарати основної лінії для терапії позалікарняних інфекцій нижніх дихальних шляхів [8, 9, 11].

Наявність лікарських форм для прийому всередину і внутрішньовенного введення дає змогу з успіхом використовувати інгібіторозахищені амоксициліни для ступеневої терапії, що суттєво зменшує вартість лікування без зниження її ефективності.

Під час вивчення амбулаторного споживання антибактеріальних засобів групи пеніцилінів в Україні, ми порівняли його з тими самими показниками в країнах Європи (рис. 3).

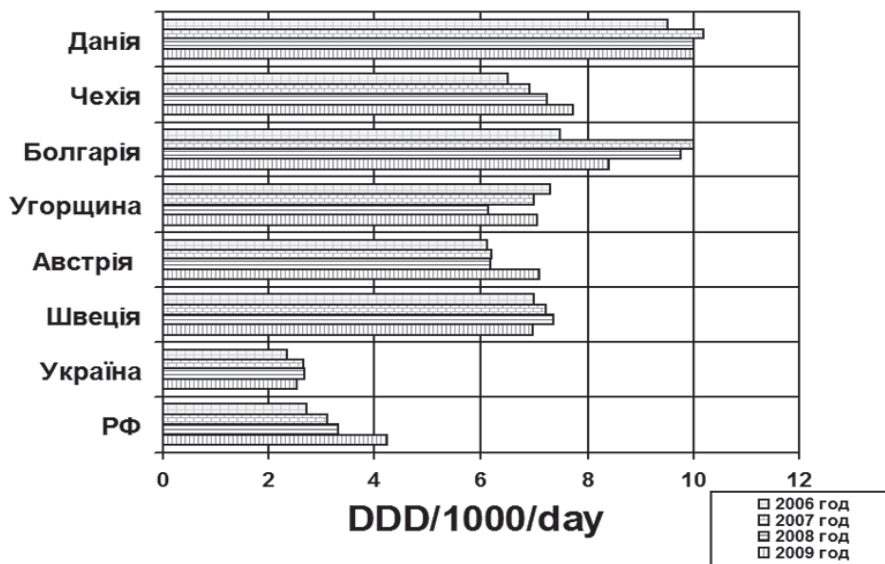


Рис. 3. Порівняння споживання препаратів групи «Пеніциліни» в різних країнах

Аналіз показав, що рівень споживання антибактеріальних засобів даної групи в Україні значно нижчий, ніж в країнах Європи, проте відповідає рівню споживання досліджуваних препаратів в Російській Федерації. В Україні лікарі не дотримуються світових стандартів призначення антибактеріальних засобів. Визначення чутливості мікроорганізмів до препаратів проводять дуже вибірково та немає систематизованих даних за рівнем резистентності мікроорганізмів. За цих умов лікарі прагнуть для досягнення ефективності призначити відразу більш сильні антибактеріальні препарати.

### Висновки

АТC/DDD-аналіз дав змогу оцінити споживання лікарських препаратів групи пеніцилінів у встановлених середніх терапевтичних дозах, незалежно від вартості однієї упаковки і виробника. Встановлено динаміку споживання пеніциліні – падає споживання давно відомих пеніцилінів, як природних, так і деяких напівсинтетичних (оксацилін, ампіцилін), які донедавна були одними з популярних препаратів. Незважаючи на коливання обсягів споживання, лідируючі позиції упродовж усього досліджуваного періоду займають лікарські засоби з діючими речовинами амоксицилін, ампіцилін і амоксицилін в комплексі з інгібітором ферменту, що мають широкий спектр антибактеріальної дії, вигідні фармакокінетичні переваги, а також низький рівень розвитку до них антибіотикорезистентності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аковб'ян В. А., Андреева А. С., Андреева И. В. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского. [1-е изд.]. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 68–72 с.
2. Введение в исследование потребления лекарственных средств. Электронный ресурс // Еженедельник «Аптека». – 2004. – № 435 (14). – Режим доступа: <http://www.apтека.ua/online/20503/>.

3. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юр'ев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

4. Гилман А. Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Пер. с англ. – М.: Практик, 2006. – 1648 с.

5. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ренессанса β-лактамов // Мед. газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 18. – С. 41–44.

6. Кармалита Е. Е., Юрьев К. Л. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине // Укр. мед. часопис. – 2008. – №1(63). – С. 8–10.

7. Коваленко В. Н., Виктор А. П. Компендиум 2007 – Лекарственные препараты: Справочник в 2 т. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.

8. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология. – М.: СОВА, 2005. – 518 с.

9. Овчинникова Л. К., Ягудина Р. И., Овчинникова Е. А. Школа фармаколога: эффективность и безопасность пенициллинов // Российские аптеки. – 2008. – № 12. – С. 35–39.

10. Яковлев В. П., Яковлев С. В., Александрова И. А. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М.: Литтера, 2003. – 1008 с.

11. Berkovitch M., Diav-Citrin O., Greenberg R. et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study // British Med. J. – 2004. – V. 58, N 3. – 298–302.

Надійшла до редакції 18.10.2012.

*Л. В. Яковлева, Н. А. Матяшова*

*Національний фармацевтичний університет, г. Харків*

#### АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** пенициллиновые антибиотики, потребление, АТС/DDD-методология

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Проанализирована структура фармацевтического рынка антибиотиков группы пенициллинов в Украине. Проведена оценка потребления пенициллинов на основе амбулаторного потребления препаратов за период 2006–2012 гг по всей территории Украины с помощью АТС/DDD-методологии. Установлена динамика потребления пенициллинов – падает потребление устаревших пенициллинов, как природных, так и некоторых полусинтетических (оксациллин, ампициллин), которые до недавнего времени были одними из популярных препаратов. Несмотря на колебания объемов потребления, лидирующие позиции на протяжении всего исследуемого периода занимают лекарственные средства с действующими веществами амоксициллин, ампициллин и амоксициллин в комплексе с ингибитором фермента, имеющие широкий спектр антибактериального действия, выгодные фармакокинетические преимущества, а также низкий уровень развития к ним антибиотикорезистентности.

*L. V. Iakovlieva, N. A. Matyashova*

#### THE ESTIMATION OUT-PATIENT CONSUMPTION OF PENICILLINS IN UKRAINE

**Key words:** penicillins, consumption, ATC/DDD- methodology

#### ABSTRACT

The structure of the pharmaceutical market of antibiotics of group penicillins in Ukraine was analysed. The estimation out-patient consumption of penicillins during six years on Ukraine in DDDs/1000/day terms was conducted. ATC/DDD-methodology is recommended by WHO for estimation of consumption of medical products, which have appropriated ATC-code and allows to estimate consumption of medical products in real doses, irrespective cost of one packing, the medicinal form and manufacturer. Throughout the study period leading position took drugs with active ingredients. Such as amoxicillin, ampicillin and amoxicillin in combination with an inhibitor of the enzyme with a broad spectrum of antibacterial activity, favorable pharmacokinetic advantages and also low levels of antibiotic resistance to them.

*Електронна адреса для листування з авторами:  
feknfaw@ukr.net*