

Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор?

С. К. Зырянов*, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Б. Белоусов*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Камаев**,¹

А. А. Лелищенко**

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва

Резюме. Проведен тест сравнительной кинетики растворения различных препаратов амоксициллина как способа оценить сопоставимость их фармакокинетического профиля.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, амоксициллин.

Abstract. The comparative kinetics test on different amoxicillin preparations solution as the way of evaluating the comparability of their pharmaco-kinetic profile, was done.

Keywords: antibacterial preparations, antibiotic resistance, amoxicillin.

В современных условиях прогрессивного развития антибиотикорезистентности выбор эффективных препаратов и схем антибактериальной терапии затруднен. В связи с этим чрезвычайно важно определение неких предикторов эффективности противомикробного действия, которые позволили бы увеличить шансы на адекватный ответ при назначении антимикробного препарата. Основной целью исследований последних лет было выявление взаимосвязи величины минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков в отношении возбудителя инфекции и фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами препарата. На сегодняшний день очевидно, что существуют определенные фармакокинетические параметры, оценка которых позволяет достоверно предсказывать бактериологическую эффективность (эрадикацию возбудителя более чем в 80% случаев). Так, для бета-лактамов и макролидов (кроме азитромицина) известно, что концентрация антибиотика в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40% времени от интервала между введениями препарата ($T > \text{МПК}$). Для

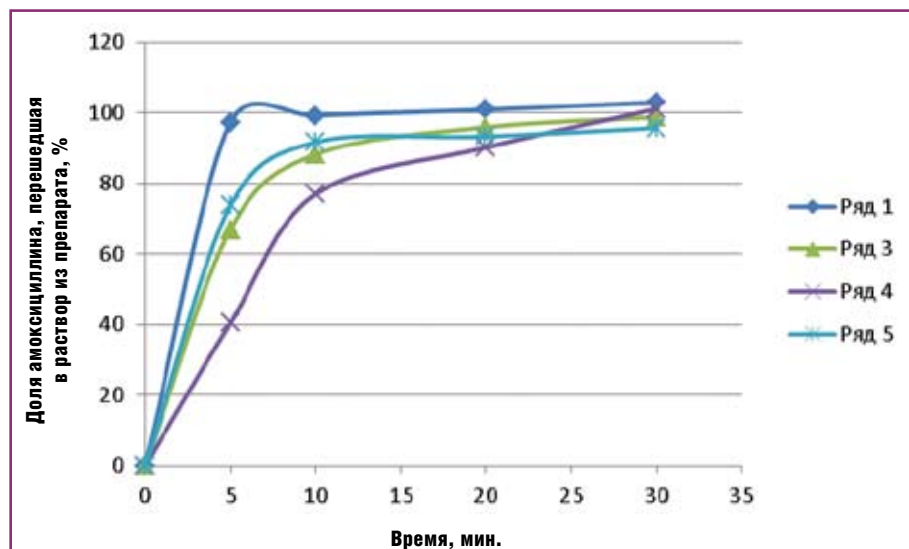
азитромицина и фторхинолонов доказано, что отношение площади под фармакокинетической кривой (area under the curve — AUC) к величине МПК должно быть больше 25 (AUC/МПК), а при тяжелых инфекциях это значение должно превышать 125. Несколько меньшую прогностическую ценность представляет отношение максимальной концентрации в сыворотке крови к МПК [1].

Достоверность прогностической значимости предлагаемых параметров подтверждена в многочисленных экспериментах *in vivo* и при клинических наблюдениях [2].

Данный подход применим ко всем антибиотикам, в том числе и новым, поскольку на его основе можно на ранних этапах доклинического и клинического изучения оптимизировать режим лечения, снизить опасность развития нежелательных лекарственных реакций, предупредить формирование резистентности. Таким образом, выбор антибиотика, максимизация режимов и схем его применения в клинике включает ряд этапов: оценку спектра действия и антимикробной активности; определение основных параметров фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД), выбор наиболее эффективного антибиотика из ряда оцениваемых; рекомендация оптимальных режимов лечения.

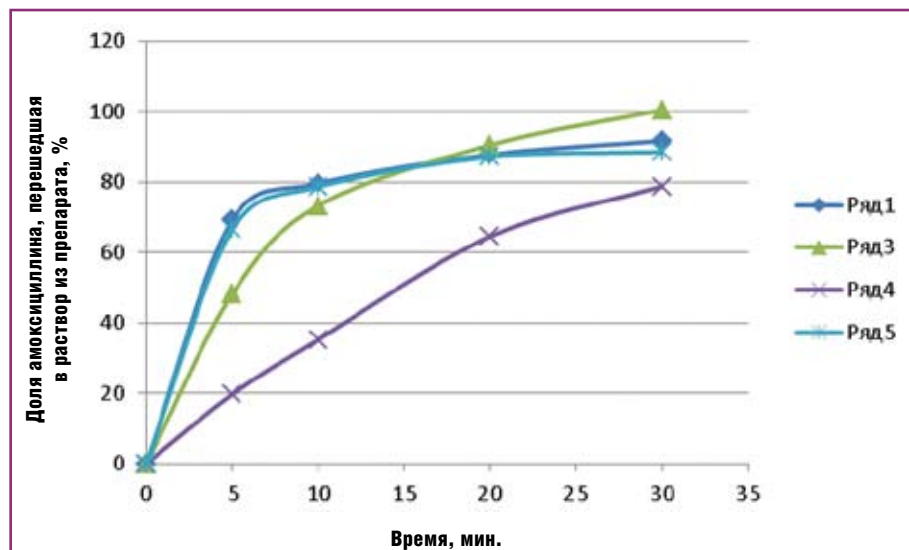
Одним из наиболее широко используемых антибактериальных препаратов остается амоксициллин, который обладает существенными фармакокинетическими преимуществами по сравнению с рядом других пенициллинов. Так, биодоступность амоксициллина достигает 70–80% (до 95% — в форме Солютаб), тогда как для феноксиметилпенициллина этот важнейший фармакокинетический показатель составляет 50%, а для ампициллина — всего 40%. Степень связывания с белками плазмы для амоксициллина, наоборот, минимальная и составляет 17% (феноксиметилпенициллин — 80%, ампициллин — 22%). Высокая биодоступность и низкая степень связывания с белками плазмы обеспечивают высокую концентрацию амоксициллина в тканях при пероральном приеме, что позволяет достичь эрадикации возбудителя и в то же время избежать развития нежелательных явлений. Важным преимуществом амоксициллина является независимость всасывания из желудочно-кишечного тракта от приема пищи, в отличие от феноксиметилпенициллина и ампициллина, биодоступность которых существенно снижается при одновременном приеме с пищей. В педиатрической практике представляется важным наличие растворимой пероральной формы. Благоприятные органолептические свойства растворимой формы амокси-

¹ Контактная информация:
andrey.v.kamaev@nacpp.ru



Ряд 1 — препарат «Флемоксин Солютаб», в форме диспергируемой таблетки, 500 мг;
 Ряд 2 — препарат сравнения №1, в форме обычной таблетки, 500 мг;
 Ряд 3 — препарат сравнения №2, в форме обычной таблетки, 500 мг;
 Ряд 4 — препарат сравнения №3, в форме обычной таблетки, 500 мг

Рис. 1. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 1,2



Ряд 1 — препарат «Флемоксин Солютаб», в форме диспергируемой таблетки, 500 мг;
 Ряд 2 — препарат сравнения №1, в форме обычной таблетки, 500 мг;
 Ряд 3 — препарат сравнения №2, в форме обычной таблетки, 500 мг;
 Ряд 4 — препарат сравнения №3, в форме обычной таблетки, 500 мг

Рис. 2. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 4,5

циллина позволяют улучшить комплаентность пациентов и переносимость антибактериальной терапии [3].

На фармацевтическом рынке амоксициллин представлен как препаратом в оригинальной лекарственной форме Флемоксин Солютаб, так и генерическими препаратами. Учитывая приведенные выше данные о влиянии фармакокинетики на конечный антибактериальный эффект препарата,

чрезвычайно интересным представляется сравнение фармакокинетических параметров препарата в оригинальной лекарственной форме и генерических аналогов.

Важно понимать, что оценка фармакокинетических свойств изучаемых антибиотиков может быть произведена как в клинических исследованиях, так и в целом ряде ситуаций, при проведении теста растворения и сопоставимо-

сти кинетики растворения. В соответствии с современными рекомендациями регуляторных органов, кинетика растворения изучается при различных условиях pH (обычно при pH 1,2; 4,5; 6,8). Чтобы получить полноценный профиль кинетики растворения, интервалы между отбором проб должны быть достаточно частыми (не реже чем каждые 15 минут), а в период максимального изменения кинетики растворения отборы проб рекомендуется производить еще чаще.

Если действующее вещество является хорошо растворимым, лекарственная форма быстро растворяется при физиологических значениях pH, а вспомогательные вещества не влияют на биодоступность, то предполагается, что нет оснований исследовать биодоступность *in vivo*.

Для количественной сопоставимости кинетики растворения используется оценка величины фактора подобия, значение которого от 50 до 100 подтверждает сопоставимость кинетики растворения [4].

Целью нашей работы явилось проведение теста сравнительной кинетики растворения различных препаратов амоксициллина как способа оценить сопоставимость фармакокинетического профиля указанных препаратов.

Нами было проведено исследование сравнительной кинетики растворения препарата Флемоксин Солютаб — диспергируемых таблеток, 500 мг, с тремя генерическими препаратами амоксициллина в форме обычных таблеток в такой же дозировке. Кроме того, было выполнено количественное определение содержания амоксициллина в указанных выше препаратах.

Проведенные исследования выполнены в испытательной лаборатории ООО «НАКФФ» с использованием имеющегося современного оборудования. Все исследования проводились по НД 42–14184–06.

Исследование сравнительной кинетики растворения осуществляли в соответствии с основной методикой и в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI, вып. 2, на лопастной мешалке при pH 1,2; 4,5; 6,8. Определение проводили в соответствии с требованиями ОФС 42–0003–04, на оборудовании фирмы VARIAN модели «Varian Dissolution Test VK 7025». Определение количества растворившегося амоксициллина проводили методом спектро-

фотометрии в максимуме поглощения при длине волны 271 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, на спектрофотометре марки «Cary 100 Scan» фирмы Varian.

Результаты исследования

На основании полученных результатов были построены графики кинетики растворения препарата Флемоксин Солютаб и других генерических препаратов амоксициллина (рис. 1–3).

Количественную оценку эквивалентности кинетики растворения лекарственных препаратов проводили в соответствии с «Руководством по экспертизе лекарственных средств, том I» Министерства здравоохранения РФ, ФБГУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения», Москва, 2013 г. [4].

В результате проведенных расчетов были получены результаты, представленные в табл. 1.

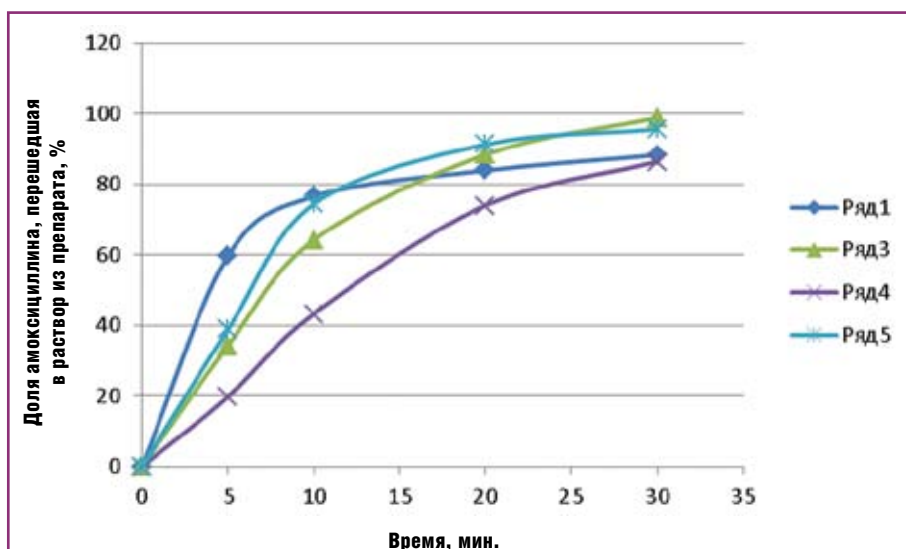
Оценка величин факторов подобия, приведенных в таблице, позволяет заключить, что кинетика растворения всех препаратов сравнения в трех средах неэквивалентна кинетике растворения препарата Флемоксин Солютаб диспергируемые таблетки, 500 мг («Астеллас Фарма Юроп Б. В.», Нидерланды).

Кроме того, нами было проведено количественное определение амоксициллина в исследуемых препаратах (табл. 2).

Как следует из представленных данных, у препаратов сравнения № 1 и № 2 количество активного компонента (амоксициллина) не соответствует требованиям НД 42–14184–06.

Обсуждение полученных результатов

Рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одним из наиболее эффективных инструментов оптимизации использования бюджета здравоохранения, в структуре которого в некоторых странах расходы на ЛС достигли 30–40%. Одним из главных способов снижения стоимости лечения является замена после истечения срока патентной защиты оригинальных препаратов (брендов) на их генерические аналоги. В рамках дотируемой медицины во всех странах генерикам отдается предпочтение перед оригинальными препаратами. Только Европейскому Союзу генерические препараты ежегодно в течение более 20 последних лет позво-



Ряд 1 — препарат «Флемоксин Солютаб», в форме диспергируемой таблетки, 500 мг;
Ряд 2 — препарат сравнения №1, в форме обычной таблетки, 500 мг;
Ряд 3 — препарат сравнения №2, в форме обычной таблетки, 500 мг;
Ряд 4 — препарат сравнения №3, в форме обычной таблетки, 500 мг

Рис. 3. Сравнение кинетики высвобождения амоксициллина при pH = 6,8

Таблица 1

Кинетика растворения лекарственных препаратов сравнения

№	Препарат	Фактор подобия, f2		
		pH = 1,2	pH = 4,5	pH = 6,8
1	Препарат сравнения № 1, в форме обычной таблетки, 500 мг	39,13	46,14	40,74
2	Препарат сравнения № 2, в форме обычной таблетки, 500 мг	25,4	22,3	28,82
3	Препарат сравнения № 3, в форме обычной таблетки, 500 мг	43,59	63,59	46,49

Таблица 2

Результаты количественного определения амоксициллина

№	Исследуемый препарат	Содержание активного компонента (амоксициллина) относительно заявленной дозировки, %	Требование НД 42-14184-06
1	Флемоксин Солютаб, 500 мг	99,6	От 93% до 105% (от заявленного на этикетке количества)
2	Таблетки препарата сравнения № 1, 500 мг	106,8	
3	Таблетки препарата сравнения № 2, 500 мг	87,6	
4	Таблетки препарата сравнения № 3, 500 мг	94,7	

ляют «экономить» (перераспределять) 20 млрд евро [5].

Широкое использование генериков в медицинской практике в нашей стране — это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большему количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) по сравнению с оригинальным. Использование воспроизведенных ЛС в определенных ситуациях действи-

тельно помогает экономить бюджетные деньги и охватить современной фармакотерапией большее количество больных. Однако в этой ситуации необходимо абсолютно точно знать, что генерический и оригинальный препарат терапевтически эквивалентны — то есть они должны быть эквивалентны фармацевтически, и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при применении пациентами.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

АПРЕЛЬ

XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
www.medlife.ru

КОНФЕРЕНЦИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

18 апреля, Москва, ул. Русаковская, д.13, стр. 5
(отель «Бородино»)
www.rsls.ru

XII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ»

22–23 апреля, г. Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфомедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

МАЙ

VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ»

14 мая, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292, www.imfd.ru

ОКТАБРЬ

V МОСКОВСКИЙ ФОРУМ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: СИНТЕЗ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

14–16 октября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292, www.imfd.ru

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо», 65 км МКАД,
ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro, www.congress.rnmot.ru

XIV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»

20–22 октября, Москва, Проспект Мира, д.150
(отель «Космос»)
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

НОЯБРЬ

IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

6 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

XIV МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ «ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ»

19–20 ноября, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(Здание Правительства Москвы)
ИнфоМедФармДиалог
Тел.: (495) 797-6292
www.imfd.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Как уже отмечалось ранее, даже незначительное изменение свойств генерического препарата может привести к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта. Доказательства этому были приведены в целом ряде работ [6–8].

В нашей работе с использованием известного стандартизованного теста мы проанализировали сопоставимость параметров растворения (а следовательно, и фармакокинетических параметров) различных препаратов амоксициллина, присутствующих на российском фармацевтическом рынке. Нами было установлено, что препарат Флемоксин Солютаб в форме диспергируемых таблеток обладает более стабильной кинетикой растворения с меньшей зависимостью от кислотности среды по сравнению с другими изученными генериками амоксициллина.

Кроме того, было доказано, что большинство изученных генериков обладает меньшим содержанием активного вещества в таблетке, чем в диспергируемой таблетке Флемоксин Солютаб. Очевидно, что даже незначительное снижение дозы активного вещества, попадающей в системный кровоток, неминуемо скажется на клинической эффективности применяемого препарата. При этом важно понимать, что снижение дозы антибиотика, попадающей в системный кровоток, способствует также селекции устойчивости среди микроорганизмов [1]. В то же время один из препаратов сравнения (таблетки препарата сравнения № 1) показал содержание активного компонента больше верхней границы, предъявляемой требованиям НД 42–14184–06, что может способствовать увеличению риска передозирования.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования можно сделать вывод о том, что ни один из исследуемых препаратов амоксициллина не может быть признан в полной мере эквивалентным препарату Флемоксин Солютаб, а следовательно, можно предположить, что применение изученных препаратов может сопровождаться либо меньшей клинической эффективностью, либо более высоким риском развития нежелательных явлений по сравнению с препаратом Флемоксин Солютаб. ■

Литература

1. Сидоренко С. В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // Consilium medicum. 2002; т. 4, № 1, 4–10.
2. Craig W. A. Antimicrobial resistance issues of the future // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1996; 25, 213–217.
3. Chan D. S., Demers D. M., Bass J. W. Antimicrobial liquid formulations: a blind taste comparison of three brands of penicillin VK and three brands of amoxicillin // Ann Pharmacother. 1996; 30 (2): 130–132.
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. I. М.: Гриф и К., 2013.
5. Nightingale C. H. A survey of the quality of generic clarithromycin product from 13 countries // Clin. Drug Invest. 2000. V. 19. P. 293–305.
6. Самсыгина Г. А. Эффективность различных препаратов флуконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни // Детский доктор. 2001, № 3, с. 40–41.
7. Никулин А. А., Цюман Ю. П., Мартинович А. А., Эйдельштейн М. В., Козлов Р. С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2010; 12 (1): 31–40.
8. Мартинович А. А., Эйдельштейн М. В., Цюман Ю. П., Козлов Р. С.

Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т. 14, № 4. С. 252–258.