

Д.Я. Жукова, Г.Н. Ковальская, С.В. Ионущене

## ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития РФ» (Иркутск)

Анализ литературных данных по вопросу клинической эффективности и безопасности антибактериальных лекарственных препаратов свидетельствует о том, что оригинальные и дженерические антибактериальные лекарственные средства иногда существенно различаются как по терапевтической эквивалентности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций.

**Ключевые слова:** беременность, антибактериальные лекарственные средства, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность, нежелательные побочные реакции

## SOME ASPECTS OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN PREGNANCY

D.Y. Zhukova, G.N. Kovalskaya, S.V. Ionoushene

Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk

Analysis of published data on clinical effectiveness and safety of antimicrobial drugs indicates that original and generic antibacterial medicines sometimes significantly differ in the therapeutic equivalence, and in the frequency and severity of side effects.

**Key words:** pregnancy, anti-bacterial drugs, original drugs, generics, therapeutic equivalence, side effects

Антибиотики — лекарственные средства (ЛС), губительно действующие на бактериальную клетку и применяющиеся для лечения бактериальных инфекций. Значимость данной группы достаточно велика, поскольку около 50 % всех заболеваний человека имеют инфекционную природу, и на долю антимикробных препаратов приходится более 20 % всех лекарственных средств, применяющихся в медицине в настоящее время. Не существует антибиотиков, не вызывающих каких-либо нежелательных побочных реакций, и, согласно данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарств, около 35 % всех лекарственных осложнений приходится на антибиотики [3, 4, 10]. Фармакотерапия беременной женщины должна быть обоснованной, щадящей, с минимальным риском для будущей матери и внутриутробного плода. Особенно это

касается антибактериальной терапии. Существуют определенные проблемы применения антибиотиков при беременности, особенно в первом триместре. Считается, что до момента завершения закладки формирования всех органов и систем плода (до 12-й недели беременности), когда чувствительность ткани эмбриона и формирующегося внутриутробного плода к ксенобиотикам высокая, всякое лечение при беременности, включая антибактериальную терапию, нежелательно. Здесь, как никогда, уместно изречение Б.Е. Вотчала: «Лечить слегует торга, когда нельзя не лечить». По истечении этого уязвимого периода допускается назначение некоторых антибиотиков, которые не оказывают прямого повреждающего воздействия на плод. Нередко возникает вопрос — возможно ли применение антибиотиков в первом триместре беременности, в частности, при

Категории FDA

Таблица 1

FDA	Лекарственные препараты (ЛП)
A	ЛП с невыявленным тератогенным действием в клинике и эксперименте (такие препараты практически отсутствуют, условно — Гепарин, Инсулин)
B	Отсутствуют доказательства риска для плода человека. В эксперименте на животных в некоторых исследованиях обнаружен риск для плода, но при адекватных исследованиях у людей он не выявлен (пенициллины, цефалоспорины, макролиды (искл. Кларитромицина), Фузидин, Фосфомицин).
C	Риск для плода не может быть исключен. Результаты исследования на людях недостаточны для точного заключения, в исследованиях на животных выявлен риск для плода. Но ожидаемая польза от применения некоторых препаратов может оправдать их назначения, несмотря на потенциальный риск (Кларитромицин, Фосфомицин, линкосамиды, гликопептиды, карбапенемы, Метронидазол).
D	Убедительные доказательства риска для плода. Однако ожидаемая польза препарата для матери может превысить потенциальный риск для плода (аминогликозиды, фторхинолоны, Хлорамфеникол, Изониазид, Ко-тримоксазол и др.). Некоторые препараты применяют по жизненным показаниям. Женщина должна быть проинформирована о возможных последствиях.
X	Препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Применение у беременных не может быть оправданным. Исследования показали наличие высокого риска для плода, превышающего возможную пользу для матери (противоопухолевые АБ, ретиноиды)

хламидийной инфекции, или необходимо ожидать до 12 – 14 недель. Мнение отечественных и зарубежных ученых по этому вопросу расходятся. Российские ученые считают, что антибактериальная терапия в первом триместре нежелательна, и лечение следует начинать с 12 – 14 недель [2], в отличие от зарубежных авторов, полагающих, что если антибиотик правильно подобран, применение его в первом триместре безопасно (азитромицин, амоксициллин, эритромицин). Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами – **FDA (Food and Drug Administration)** разработана классификация ЛС по степени риска для плода [3, 13], согласно которой ЛС разделены на 5 категорий – **A, B, C, D, X** (табл. 1).

Согласно другой классификации антибиотиков могут быть разделены на три группы по степени риска неблагоприятного влияния на плод.

#### АБ НИЗКОГО РИСКА

**Пенициллины:** Природные – **Бензил-пенициллин, Феноксиметилпенициллин; аминопенициллины** (удобны при внутриутробной инфекции плода – высокая  $S_o$  в околоплодных водах); **АМО/КК** (но есть риск гепатотоксичности КК для плода); **цефалоспорины:** ЦЕФ-II (чаще **Цефуроксим** при инфекции МВП, НДП); ЦЕФ-III, IV – (при тяжелых инфекциях); **макролиды** – **Эритромицин, Спирамицин, Джозамицин, Азитромицин** (у **Кларитромицина** в эксперименте обнаружена тератогенность).

#### АБ УМЕРЕННОГО РИСКА

**Карбапенемы** – как жизнеспасующие АБ; **гликопептиды** (Ванкомицин) – как жизнеспасующие АБ; **Фосфомицин** – осторожно, во II – III триместре однократно при инфекции МВП; **Метронидазол** – как антианаэробный в середине беременности (осторожно!); **линкосамиды** – как альтернативные антианаэробные (если польза значительно превышает риск).

#### АБ ВЫСОКОГО РИСКА

**Тетрациклины** – тератогенное действие, повреждение зубов; **Хлорамфеникол** – тератогенное действие, апластическая анемия, синдром серого младенца; **СА, ко-тримоксазол** – антифолатное действие; **Рифампицин** – тератогенное действие; **Аминогликозиды** – врожденная глухота (только по жизненным показаниям); **Фторхинолоны** – артропатии (только по жизненным показаниям); **Нитрофураны** – тератогенное действие, гемолитическая анемия у плода.

Важно, что при назначении антибиотиков беременной женщине необходимо учитывать не только срок беременности, но и эффективность ЛС, фармакоэкономические и качественные характеристики препарата, его происхождение – оригинальное данное ЛС или воспроизведенное (дженерическое). Важно знать, что антибиотики, как любое ЛС, имеют международное непатентованное название (МНН), и торговое, под которым его выпускает фирма-производитель, и одно и то же ЛС может выпускаться

под разными торговыми названиями, так, например, торговые названия **Амоксицилина/клавуланата** (МНН) – **Аугментин, Амоксиклав, Флемоклав, Ранклав**, торговые названия **ципрофлоксацина** (МНН) – **Ципробай, Ципролет, Цифран, Ципринол, Квинтор** и др. Лекарственные препараты бывают **оригинальными** и **дженерическими**.

**Оригинальные препараты** производятся фармацевтическими фирмами, которые участвовали в разработке и изучении препарата. Для них характерно: высокие показатели качества, эффективности и безопасности; патентование химической формулы, методов синтеза и производства; полный спектр доклинических и клинических исследований; информативная инструкция; их производство осуществляется только по правилам **GMP («Good Manufacturing Practice»** – надлежащая производственная практика); высокая стоимость за упаковку.

**Дженерики** – это воспроизведенные лекарства, которые созданы на основе оригинальных препаратов другими фармацевтическими фирмами. Для них характерно: невысокие показатели качества, эффективности и безопасности; появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата; отсутствие доклинических и клинических исследований; как правило, малоинформативная инструкция; допускаются в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности; производство не всегда осуществляется по правилам GMP; невысокая стоимость за упаковку. Важно то, что эффективность и безопасность дженерических препаратов в значительной степени зависит от степени очистки лекарственного средства при его производстве (что особенно важно для антибиотиков), а также от контроля качества конечного продукта [5, 7]. Несмотря на то, что оригинальный и дженерические препараты содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, терапевтически они часто не бывают эквивалентными. Причинами терапевтической неэквивалентности оригинальных и дженерических ЛП являются качество субстанций (наличие примесей), качество и количество вспомогательных веществ, изменение технологических процессов и оборудование разного уровня при воспроизведении ЛП (стандарты GMP), упаковочные материалы разного качества [5, 7]. Поэтому нередки случаи, когда на рынке появляются некачественные антибиотики-дженерики. Так, сравнительный анализ качества оригинального **кларитромицина** производства компании «Abbott» и 40 его дженериков из 13 стран Азии и Латинской Америки показал, что в 8 препаратах содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика; у 28 дженериков количество высвобождающегося при растворении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все они имели соответствующую спецификацию; у 24 из 40 был превышен рекомендованный компанией «Abbott» 3%-й лимит посторонних примесей [6, 11]. Такие воспроизведенные препараты **кларитромицина**

будут характеризоваться невысокой эффективностью и большим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с оригинальным препаратом. При изучении сравнительной клинической эффективности препаратов **азитромицина** оказалось, что только один из четырех его дженериков проявляет сопоставимую с оригинальным препаратом антибактериальную активность. Исследование, проведенное в Институте фармакологии Санкт-Петербургского ГМУ им. академика И.П. Павлова, показало, что общее количество примесей в популярных в России дженериках **азитромицина** в 3,1 – 5,2 раза превышает таковое в оригинале [6, 8, 9, 11]. Более того, дженерики содержали значительное количество неизвестных примесей и уступали оригиналу по показателю

растворимости. Это может привести к изменению их биодоступности (БД), а следовательно – к изменению концентрации в крови, терапевтической эффективности и переносимости. Существенные отклонения от стандартов качества были продемонстрированы в сравнительном исследовании 34 дженерических препаратов **цефтриаксона**, находящихся на фармацевтическом рынке Соединенного королевства, с **Роцефином**. Стандарты качества, установленные Европейской фармакопеей и Фармакопеей США, были нарушены у 18 из 34 изученных дженериков, в том числе стандарты стерильности – у четырех продуктов и содержание примесей – у пяти продуктов. Ни один из 34 дженериков не отвечал спецификациям фармацевтической компа-

**Таблица 2**  
**Антибактериальные лекарственные средства. Оригинальные и дженерические препараты**

МНН, оригинальные и дженерические препараты
<b>Амоксициллин – АМОКСИЛ</b> (SmithKlein Beecham Pharmaceuticals, Великобритания); <b>ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ</b> (Yamanouchi, Europe B.V.; Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды); Амоксициллин, Оспамокс, Хиконцил, Амосин
<b>Амоксициллин/клавулат – АУГМЕНТИН</b> (SmithKlein Beecham Pharmaceuticals, Великобритания); Амоксиклав, Флемоклав солютаб, Медоклав, Ранклав
<b>Цефазолин – КЕФЗОЛ</b> (Eli Lilly, Италия); Цефамезин, Цефазолин, Нацеф
<b>Цефуруксим – ЗИННАТ</b> (Glaxo Operations UK Limited, Великобритания); Зинацеф, Аксетин, Кетоцеф
<b>Цефотаксим – КЛАФОРАН</b> (Patheon UK Ltd, Великобритания); Цефотаксима натриевая соль, Цефабол,
<b>Цефтриаксон – РОЦЕФИН</b> (F. Hoffmann – La Roche, Ltd, Швейцария); Лендацин, Азаран, Медаксон, Офрамекс
<b>Цефоперазон ЦЕФОБИД</b> (Pfizer Italia S.r.L., Италия); Медоцеф Цефоперабол, Цефоперус
<b>Сульбактам/ Цефоперазон – СУЛЬПЕРАЗОН</b> (Pfizer США); Сульцеф, Сульперацеф
<b>Цефтазидим – ФОРТУМ</b> (GlaxoSmithKlein, S.p.A. Италия); Цефтазидим-АКОС
<b>Цефепим – МАКСИПИМ</b> (Bristol-Myers Squibb S.r.L., Италия); Максицеф
<b>Имипенем/циластатин – ТИЕНАМ</b> (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды);
<b>Меропенем – МЕРОНЕМ</b> (AstraZeneca UK Limited, США)
<b>Эртапенем – ИНВАНЗ</b> (Merck Sharp & Dohme B.V., Франция)
<b>Левоефлоксацин – ТАВАНИК</b> (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Герм.); Флорацид
<b>Ломефлоксацин – МАКСАКВИН</b> (Searle Pharma, США); Ксенаквин, Ломфлокс
<b>Моксифлоксацин – АВЕЛОКС</b> (Bayer HealthCare AG, Германия)
<b>Норфлоксацин – НОРОКСИН</b> (Merck & Co, USA – в России оригинальный препарат не зарегистрирован); Нолицин, Норилет, Норбактин, Норфлоксацин, Бактинор
<b>Офлоксацин – ТАРИВИД</b> (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия; Aventis Pharma Ltd, Индия); Офлоксин, Офлоксацин, Заноцин, Заноцин ОД
<b>Пефлоксацин – АБАКТАЛ</b> (Lek d.d., Словения); Пелокс-400, Пefлацин, Пefлоксацин-АКОС
<b>Ципрофлоксацин – ЦИПРОБАЙ</b> (Bayer HealthCare AG, Германия); Ципролет, Ципринол, Квинтор, Медоциприн, Ципрофлоксацин
<b>Азитромицин – СУМАМЕД, СУМАМЕД форте, Зетамакс ретард</b> (Pliva d.d.; Pliva Hrvatska d.o.o/ Pfizer, США.); Азитромицин, Хемомицин, Зитролид, Зи-фактор, Зитромакс
<b>Джозамицин – ВИЛЬПРАФЕН</b> (Yamanouchi Europe B.V. [she Netherlands] manufactured by Yamanouchi Pharma S.p.A., Италия)
<b>Спирамицин – РОВАМИЦИН</b> (Rhone-Poulenc-Rorer, Франция)
<b>Кларитромицин – КЛАЦИД</b> (Abbot S.p.A., Италия, Abbot Franse, Франция); <b>КЛАЦИД СР</b> (Abbot Laboratories Ltd, Великобритания); Клабакс, Криксан, Кларбакт, Фромилид, Фромилид УНО, Кларексид
<b>Мидекамицин – МАКРОПЕН</b> (KRKA d.d., Словения)
<b>Рокситромицин – РУЛИД</b> (Laboratories Roussel-Diamant (Hoechst Marion Roussel), Франция); Рокситромицин Лек, Рокситромицин, Роксид, Роксолит
<b>Клиндамицин – ДАЛАЦИН</b> (Pfizer MFG Belgium N.V. manufactured by Sanico N.V., Бельгия; Pharmacia & Updjon Company, США); Далацин Ц фосфат, Клиндамицин, Клиндацин
<b>Ванкомицин – ВАНКОЦИН</b> (Lilly Pharma Fertigung und Distribution, GmbH & Co, Германия); Ванкомицин ТЕВА, Эдицин, Ванкорус
<b>Тербинафин – ЛАМИЗИЛ</b> (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Великобритания; Novartis Health Consumer S.A., Швейцария; Novartis Pharma S.A.S., Франция); Экзифин, Тербизил, Термикон, Медофлоран
<b>Флуконазол – ДИФЛЮКАН</b> (Pfizer, США; Франция); Микосист, Дифлазон, Флукозан, Флюмикон, Флюкостат, Медофлюкон, Микофлюкан, Микомакс

нии Roche для **Роцефина**. В целом у дженерических препаратов было выявлено более 100 нарушений стандартов производителя оригинального препарата [1]. Сравнительные исследования клинической эффективности оригинального **флуконазола** и дженериков показали, что из 30 копий флуконазола, существующих на Российском рынке, **Дифлюкан** (оригинальный **флуконазол**) в отношении *s. albicans* в 2–4 раза эффективнее дженерических препаратов (эффект 1 капсулы дифлюкана равен эффекту 2–4 капсул дженериков). Активность дженериков в отношении клинических изолятов кандид составила 40–50% от активности оригинального **флуконазола**. Кроме того, частота рецидивов после лечения оригинальным и дженерическими препаратами составила 7,4% и 17,4% соответственно [4].

В таблице 2 представлены МНН, торговые названия оригинальных и дженерических антибактериальных ЛС. В связи с отсутствием для некоторых ЛС полной информации, авторы не несут ответственность за абсолютную ее достоверность. Торговые названия оригинальных лекарственных средств (ОЛС) обозначены в таблице заглавными буквами и выделены жирным шрифтом, названия дженерических лекарственных средств (ДЛС) – с заглавной буквы, международные непатентованные названия (МНН) ЛС выделены курсивом. Для ОЛС указаны фирмы-разработчики.

Таким образом, при выборе антибиотика, разрешенного при беременности, необходимо кроме срока беременности учитывать и качество лекарственного препарата, поэтому нередко нужно решать вопрос, что выбрать – дженерик или оригинальный препарат. Дженерики всегда дешевле оригинальных препаратов, но, поскольку выпускают их компании с меньшими финансовыми возможностями, а производственные технологии дженериковых заводов вполне могут быть менее эффективными, то это объясняет более низкое качество препаратов. Это может потребовать применения более высоких доз малоэффективного дженерика для достижения нужного эффекта, что повышает риск нежелательных побочных эффектов и снижает качество лечения. Поэтому «дешевизна» дженерика иногда оказывается мнимой и для пациента может стать более затратной. Если у пациента есть финансовая возможность, лучше лечить оригинальным препаратом. Оптимальный вариант дженериков – дженерики производства развитых стран Восточной Европы, в основном это современные ЛС, у которых срок патентной защиты истек не более 5 лет назад. Дженерики азиатского и российского производства, как правило, являются морально устаревшими, т.к. срок патентной защиты у них истек 10–15 лет назад.

#### Сведения об авторах

**Жукова Дина Яковлевна** – к.м.н., доцент кафедры фармации ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра фармации, (3952)46-53-86; E-mail: dina41@mail.ru)

**Ковальская Галина Николаевна** – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармации ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра фармации, (3952)46-53-86; E-mail: Kovalskaya\_gn@mail.ru)

**Ионушене Светлана Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры неотложной педиатрии ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра неотложной педиатрии, (3952)664243; E-mail: ionouche@mail.ru)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. «Роцефин» [Электронный ресурс] // MED1.RU – Подробно о лекарствах. 2007/2008 – Режим доступа: <http://www.yourkaluga.ru/2220903.htm>. – Загл. с экрана.
2. Акушерство: национальное руководство (Серия «Национальные руководства») / под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Астахова В.А., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 199 с.
4. Желтикова Т.М., Глушакова А.М. Оценка фунгицидной активности различных системных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro* // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 79–81.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 314–320.
6. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния [Электронный ресурс] // Фарматека: Международный медицинский журнал. – № 3/4. – Реферирована. – Режим доступа: <http://www.Medi.ru/doc/1475170.htm> / - Загл. с экрана.
7. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков / М.Ю. Хубиева [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 11. – С. 15–27.
8. Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность) // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16 (1). – С. 23–27.
9. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Клиническая и затратная эффективность различных азитромицинов // Фарматека. – 2003. – № 13. – С. 78–87.
10. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского, А.В. Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2008. – Вып. 3. – 429 с.
11. Стецок О.У., Андреева И.В. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 41–53.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: рук. для врачей. – М.: Боргес, 2008. – 453 с.
13. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. XII. – М.: Эхо, 2011. – 956 с.