

Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня

О. В. Решетько, Ю. Н. Якимова, И. Г. Новокрещенова

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Саратов, Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Основным мероприятием по снижению резистентности микроорганизмов является рациональное применение существующих антимикробных препаратов. Цель исследования — выявление текущего состояния международных и российских формуляров, включающих антибактериальные средства для системного применения (группа J01 по АТХ-классификации), и проведение их сравнительного анализа. Был проведен анализ внутренней структуры формуляров (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, Перечень жизненно необходимых лекарственных средств ВОЗ, Британский Национальный Формуляр) и стандартов лечения с точки зрения представленности в них антибактериальных средств. Данные были сопоставлены с Государственным реестром лекарственных средств. Сравнительный анализ формуляров позволяет выделить 21 антибактериальный препарат, включенный в три исследованных формуляра и представляющий наибольшую значимость.

Ключевые слова: антибактериальные средства; антибиотики; формуляр; жизненно необходимые лекарственные средства; ассортимент лекарственных средств.

Библиографическое описание: Решетько ОВ, Якимова ЮН, Новокрещенова ИГ. Антибактериальные средства для системного применения в формулярах различного уровня. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 62–66.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема рациональной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний не теряет актуальности в настоящее время. Антибактериальные средства являются одной из наиболее широко используемых групп лекарственных средств. Они применяются в различных областях медицины как в лечебных, так и в профилактических целях. Постоянное развитие резистентности микроорганизмов стимулирует разработку новых антимикробных средств. Однако согласно Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью [1] основным мероприятием по снижению резистентности является рациональное применение существующих антимикробных препаратов. Основным элементом системы, обеспечивающей рациональное применение лекарственных препаратов (формулярной системы), является создание и периодический пересмотр ограничительных и рекомендательных перечней в соответствии с актуальными клиническими данными об особенностях каждого лекарственного препарата. **Цель исследования** — выявление текущего состояния международных и российских формуляров, включающих антибактериальные средства для системного применения, и проведение их сравнительного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был проведен анализ внутренней структуры формуляров различного уровня и стандартов лечения с точки зрения представленности в них антибактериальных средств для системного применения (группа J01 по Анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации [2]). Также было проведено сопоставление полученных данных с данными об ассортименте антибактериальных средств для системного применения на фармацевти-

ческом рынке России. Обработка данных включала расчет абсолютных и относительных величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным источником информации о лекарственных препаратах, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, является Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [3]. По данным ГРЛС, на 1 января 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 99 международных непатентованных наименований (МНН) антибактериальных средств для системного применения (АТХ-группа J01). Согласно АТХ-классификации, группа J01 подразделяется на 33 подгруппы 2-го уровня, 29 из которых представлены на российском фармацевтическом рынке. Оставшиеся подгруппы представлены лишь фармацевтическими субстанциями (J01CG «Ингибиторы бета-лактамазы», J01EA «Триметоприм и его производные», J01EC «Сульфаниламиды средней продолжительности действия»), либо отсутствуют полностью (J01FG «Стрептограмин»). Наибольшее разнообразие характерно для комбинированных пенициллинов (J01CR, 7 МНН), цефалоспоринов третьего поколения (J01DD, 11 МНН), макролидов (J01FA, 7 МНН) и фторхинолонов (J01MA, 10 МНН) (табл. 1).

Основным нормативным актом, регламентирующим ассортимент используемых лекарственных препаратов на всей территории государства, является Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Государство гарантирует бесплатное лекарственное обеспечение пациентов препаратами данного Перечня при оказании стационарной, скорой и неотложной медицинской помощи. Кроме того, ассортимент используемых препаратов регламентирован в стандартах оказания медицинской помощи по отдельным нозологиям

(для оказания помощи как в амбулаторных, так и в стационарных условиях).

Перечень ЖНВЛП на 2016 г. утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 г. № 2724-р. Перечень построен согласно АТХ-классификации лекарственных средств, содержит информацию о МНН и соответствующих им лекарственных формах. Перечень ЖНВЛП на 2016 г. включает 42 МНН антибактериальных средств АТХ-группы J01 (42,4 % от числа МНН на российском рынке). По сравнению с предыдущей редакцией, в Перечень внесен 1 лекарственный препарат — производное тетрациклина — тигециклин. Из 29 подгрупп 2-го уровня, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации, в перечне обозначена 21 подгруппа (72,4 %). Монобактамы (J01DF), сульфаниламиды короткого действия, сред-

ней продолжительности действия и длительного действия (J01EB, J01EC, J01ED соответственно), «другие хинолоны» (J01MB), комбинированные антибактериальные препараты (J01RA), полимиксины (J01XB), антибиотики стероидной структуры (J01XC) и нитрофураны (J01XE) не вошли в состав жизненно необходимых препаратов, что было характерно и для предыдущих редакций Перечня (2012–2015 гг.) (табл. 1).

В ходе последовательных редакций Перечня было достигнуто практически полное соответствие указанных в нем МНН и лекарственных форм данным ГРЛС. Тем не менее, для 5 МНН Перечня (11,9 %) указанные лекарственные формы на российском рынке отсутствуют: цефуроксим и цефтазидим не выпускаются в виде «порошка для приготовления раствора для инфузий», имипенем + циластатин — в виде «порошка для приготовления раствора для внут-

Таблица 1

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКАХ

Код АТХ	Наименование подгруппы	Число МНН			
		ГРЛС	Перечень ВОЗ	БНФ	Перечень ЖНВЛП
J01AA	Тетрациклины	4	1	7	2
J01BA	Амфениколы	2	1	1	1
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия	2	2	4	2
J01CE	Пенициллины, чувствительные к β-лактамазам	5	4	2	3
J01CF	Пенициллины, устойчивые к β-лактамазам	1	1	1	1
J01CG	Ингибиторы β-лактамазы	0	0	0	0
J01CR	Комбинации пенициллинов	7	1	4	1
J01DB	Цефалоспорины первого поколения	2	2	3	2
J01DC	Цефалоспорины второго поколения	4	0	2	1
J01DD	Цефалоспорины третьего поколения	11	4	4	4
J01DE	Цефалоспорины четвертого поколения	2	0	0	1
J01DF	Монобактамы	1	0	1	0
J01DH	Карбапенемы	4	2	3	3
J01DI	Цефалоспорины другие	1	0	1	1
J01EA	Триметоприм и его производные	0	1	1	0
J01EB	Сульфаниламиды короткого действия	1	0	0	0
J01EC	Сульфаниламиды средней продолжительности действия	0	0	1	0
J01ED	Сульфаниламиды длительного действия	2	0	0	0
J01EE	Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом	1	1	1	1
J01FA	Макролиды	7	3	4	3
J01FF	Линкозамиды	2	1	1	1
J01FG	Стрептограмин	0	0	0	0
J01GA	Стрептомицины	1	0	0	1
J01GB	Прочие аминогликозиды	5	1	4	4
J01MA	Фторхинолоны	10	1	5	7
J01MB	Другие хинолоны	2	0	1	0
J01RA	Комбинации антибактериальных препаратов	5	0	0	0
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	3	1	2	1
J01XB	Полимиксины	1	0	1	0
J01XC	Антибиотики стероидной структуры	1	0	1	0
J01XD	Производные имидазола	3	1	2	1
J01XE	Производные нитрофурана	2	1	1	0
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	7	1	5	1
Итого		99	30	63	42

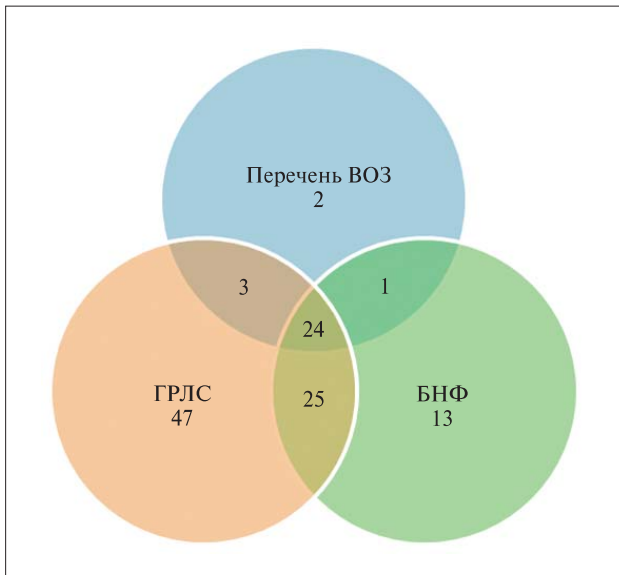


Рис. 1. Сопоставление международных формуляров и ГРЛС по числу МНН антибактериальных средств

римышечного введения», джозамицин — в виде «таблеток, покрытых пленочной оболочкой», амикацин — в виде «раствора для инфузий и внутримышечного введения». Данные несоответствия носят технический характер, поскольку все указанные препараты присутствуют в ГРЛС в аналогичных лекарственных формах.

Обратное соответствие также наблюдается не всегда: препараты, отнесенные к ЖНВЛП, доступны пациенту не во всех присутствующих на рынке лекарственных формах, что характерно для 11 МНН (26,2 %). Так, для хлорамфеникола Перечень допускает лишь пероральные формы, в то время как данное средство выпускается также в инъекционной форме (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения). Для моксифлоксацина не приведена ЛФ «капсулы». Учитывая дату регистрации препарата (16.09.2015 г.), вероятно, следует ожидать включения данной лекарственной формы в следующие редакции Перечня. В остальных случаях отсутствие в Перечне указания на лекарственные формы носит технический характер. Так, для бензилпенициллина, комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, цефуроксима, цефотаксима, цефепима, комбинации имипенем + циластатин, меропенема и канамицина инъекционные формы в Перечне присутствуют, однако некоторые конкретные разновидности не отражены. Аналогично для цефуроксима, джозамицина и моксифлоксацина в Перечне обозначена лекарственная форма «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», но отсутствует имеющаяся на рынке форма «таблетки, покрытые оболочкой». Несмотря на технический характер подобных несоответствий, они могут вызывать сложности для производителей и поставщиков при реализации препаратов, а также для медицинских организаций при организации закупок медикаментов.

Основой для формирования Перечня ЖНВЛП в числе прочих являются авторитетные международные источники рекомендательного характера: рекомендованный Всемирной Организацией Здравоохранения перечень «The WHO Model List of Essential Medicines» (далее — Перечень ВОЗ), а также Британ-

ский национальный формуляр (British National Formulary).

Перечень ВОЗ (19-е издание, апрель 2015 г.) [4] содержит 30 МНН антибактериальных средств. АТХ-классификация при составлении Перечня ВОЗ не используется. Все лекарственные средства разделены, с одной стороны, на β -лактамы (16 МНН) и прочие (14 МНН), и, с другой стороны, на основные (24 МНН) и дополнительные (6 МНН). Применение АТХ-классификации к препаратам Перечня ВОЗ позволяет выявить, что в наибольшем количестве в нем представлены лекарственные средства пенициллинового (J01C, 8 МНН; 26,7 %) и цефалоспоринового (J01D, 7 МНН; 23,3 %) ряда (табл. 1). Среди препаратов, рекомендованных ВОЗ, 3 лекарственных средства в Российской Федерации не зарегистрированы: клоксацillin, бензилпенициллина прокаин и триметоприм. Следует отметить, что все три препарата отнесены к основной части перечня.

Более детальный анализ обнаруживает, что на российском рынке также представлены не все лекарственные формы антибактериальных средств, рекомендованных ВОЗ. Так, хлорамфеникол не зарегистрирован в Российской Федерации в форме капсул и масляной суспензии для инъекций, для 6 МНН (хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, метронидазол, нирофурантоин, клиндамицин) на рынке отсутствует жидкая лекарственная форма для приема внутрь или полуфабрикат для ее приготовления.

При сопоставлении Перечня ЖНВЛП и Перечня ВОЗ выявлено, что в Перечне ЖНВЛП не представлены 4 МНН, обозначенные ВОЗ как основные: цефиксим, эритромицин, нитрофурантоин, спектиномицин. Для хлорамфеникола в перечне ВОЗ указана лекарственная форма «порошок для инъекций», зарегистрированная в Российской Федерации, но не приведенная в Перечне ЖНВЛП. Тем не менее, следует отметить, что Перечень ЖНВЛП содержит большее количество МНН, чем Перечень ВОЗ, что позволяет осуществлять замену не указанных в Перечне ЖНВЛП основных лекарственных средств.

Британский национальный формуляр (БНФ) [5] описывает особенности применения 63 антибактериальных препаратов для системного использования. АТХ-классификация при приведении описаний также не используется. Тем не менее, можно отметить, что наиболее широко в формуляре представлены тетрациклины (J01A, 7 МНН), пенициллины (J01C, 11 МНН) и цефалоспорины (J01D, 10 МНН). В то же время другие группы АБП широкого спектра действия (макролиды, фторхинолоны) представлены значительно меньшим числом альтернатив (4 и 5 МНН соответственно). Среди препаратов, упомянутых в БНФ, отсутствуют цефалоспорины 4-го поколения и комбинированные антибактериальные препараты (табл. 1). Препараты, описанные в БНФ, в основном представлены на российском рынке. Однако исключение составляют 14 МНН, половину из которых составляют производные тетрациклина (3 МНН) и пенициллины (4 МНН) (рис. 1).

Международные рекомендательные перечни не полностью соответствуют друг другу. Так, среди препаратов, рекомендованных ВОЗ, 5 лекарственных средств в БНФ отсутствуют: клоксацillin, бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллина прокаин, цефазолин и спектиномицин. В целом в БНФ антибактериальные средства представлены значительно

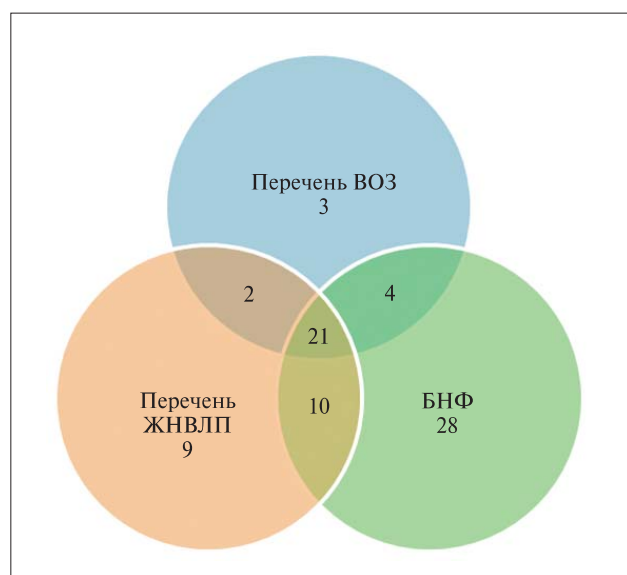


Рис. 2. Сопоставление международных формуляров и Перечня ЖНВЛП по числу МНН антибактериальных средств

более подробно, 38 МНН формуляра в Перечне ВОЗ не упоминаются.

Сопоставление Перечня ЖНВЛП и Перечня ВОЗ выявило их относительное соответствие друг другу. При анализе БНФ, напротив, обращает на себя внимание, что ассортимент описанных препаратов значительно превосходит Перечень ЖНВЛП (на 32 МНН). В то же время 11 МНН, приведенных в ЖНВЛП (в том числе 3 МНН цефалоспоринов и 3 МНН фторхинолонов), в БНФ отсутствуют. Сопоставление трех формуляров позволяет выявить 21 МНН наиболее важных антибактериальных препаратов, являющихся представителями 15 различных АТХ-подгрупп (рис. 2). К таким препаратам относятся: доксициклин, хлорамфеникол, ампициллин, амоксициллин, бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, цефалексин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, меропенем, имипенем + циластатин, ко-тримоксазол, кларитромицин, азитромицин, клиндамицин, гентамицин, ципрофлоксацин, ванкомицин, метронидазол.

БНФ, помимо описания лекарственных средств, содержит также рекомендации по назначению антибактериальных средств при определенных заболеваниях. В ходе исследования был проведен сравнительный анализ рекомендаций БНФ и стандартов лечения отдельных заболеваний, утвержденных Минздравом России. Было проанализировано 40 стандартов оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи по 20 заболеваниям (группам заболеваний), описанным в БНФ.

Обобщение данных анализа позволяет выявить, что в большинстве случаев (12 заболеваний из 20) российские стандарты лечения содержат больше альтернативных вариантов по сравнению с рекомендациями БНФ, в 2 случаях они являются аналогичными, и лишь в 6 — более ограниченными. Российские стандарты лечения и рекомендации БНФ в равной степени широко содержат упоминания препаратов пенициллинового ряда (12 и 11 соответственно). Однако в российских стандартах при упоминании пени-

циллинов значительно чаще предлагаются в качестве альтернативы (или единственного возможного варианта) пенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз (амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин + сульбактам). Так, препараты этой группы упоминаются в 11 из 20 случаев и лишь в 5 рекомендациях БНФ. Цефалоспорины чаще упоминаются в стандартах лечения (15 случаев по сравнению с 10 рекомендациями БНФ), фторхинолоны также встречаются значительно чаще: 8 заболеваний по рекомендациям по БНФ (упоминаются только ципрофлоксацин и офлоксацин) против 12 заболеваний по российским стандартам (приводятся разнообразные варианты). Аминогликозиды упоминаются редко, причем в российских стандартах встречается исключительно амикацин, в БНФ — гентамицин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ Перечня ЖНВЛП позволяет сделать вывод о его относительном соответствии международным формулярам. В Перечень включены лекарственные средства всех основных подгрупп группы J01 «Антибактериальные средства для системного применения». Перечень постоянно приводится в соответствие Государственному реестру ЛС, ассортимент включенных в Перечень препаратов постепенно расширяется. Тем не менее, соответствие ассортимента антибактериальных средств, применяемых в Российской Федерации, рекомендательно по перечню важнейших лекарственных средств ВОЗ является неполным. Отсутствие на рынке России препаратов, обозначенных ВОЗ как основные, требует особого внимания со стороны государства.

Перечень ЖНВЛП и стандарты лечения отдельных заболеваний, утвержденные Минздравом России, содержат большее количество МНН антибактериальных препаратов по сравнению с международными формулярами (Перечень ВОЗ и БНФ соответственно), что является предпосылкой для организации надлежащего лекарственного обеспечения населения антибактериальными средствами.

Сопоставление международных формуляров позволяет сделать вывод об их несбалансированности. Международные источники информации не являются идентичными друг другу, что говорит об отсутствии универсального источника и о необходимости использовать несколько источников одновременно для получения информации о препарате. Сравнительный анализ формуляров позволяет выделить 21 антибактериальный препарат, включенный в три исследованных формуляра и представляющий наибольшую значимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rubinstein E, Ronald A. Toronto Declaration to Combat Antimicrobial Resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sept 16; Toronto, Ontario, Canada.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
3. Государственный реестр лекарственных средств 2016. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
4. The WHO Model List of Essential Medicines. ADULTS 19th edition. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
5. BMJ Group. British National Formulary, 68th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.

ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Решетько Ольга Вилоровна. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Якимова Юлия Николаевна. Ассистент кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацией.

Новокрещенова Ирина Геннадьевна. Заведующий кафедрой экономики и управления здравоохранением и фармацией, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Решетько Ольга Вилоровна; Reshetko@yandex.ru

ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE AS REFLECTED IN FORMULARIES AT DIFFERENT LEVELS

O. V. Reshetko, Yu. N. Yakimova, I. G. Novokreschenova

State Budgetary Educational Institution
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russia

Abstract: Rational use of existing antimicrobial drugs is considered as the main way of reducing the resistance of microorganisms. The study aims to identify the current state of international and Russian formularies that cover antibacterials for systemic use (group J01 of the ATC-classification), and perform their comparative analysis. The study included analysis of representation of antibacterial agents in the formularies (the List of Vital and Essential Medicines, the WHO Model List of Essential Medicines, the British National Formulary) and treatment standards and comparison of obtained data with the State Register of medicines. Comparative analysis of the formularies makes it possible to identify 21 most significant antibacterial drugs included into the three formularies investigated.

Key words: antibacterials; antibiotics; formulary; vital medicines; a range of medicines.

For citation: Reshetko OV, Yakimova YuN, Novokreschenova IG. Antibacterials for systemic use as reflected in formularies at different levels. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 62–66.

REFERENCES

1. Rubinstein E, Ronald A. Toronto Declaration to Combat Antimicrobial Resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000 Sept 16; Toronto, Ontario, Canada.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
3. State Register of Medicines 2016. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
4. The WHO Model List of Essential Medicines. ADULTS 19th edition. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
5. BMJ Group. British National Formulary, 68th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.

AUTHORS

State Budgetary Educational Institution V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bolshaya Kazachia street 112, Saratov 410012, Russian Federation.

Reshetko OV. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

Yakimova YuN. Assistant of the Department of Economics and Management of Health and Pharmacy.

Novokreschenova IG. Head of the Department of Economics and Management of Health and Pharmacy. Doctor of Medical Sciences.