

ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА СОЛЮТАБ

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор,
РУДН

Рациональность фармакотерапии определяется не только правильным выбором препарата, но и его правильным использованием, включая путь введения, лекарственную форму, дозу, кратность применения и продолжительность лечения [13]. Для оптимизации фармакотерапии разрабатываются национальные и международные рекомендации, в которых указываются алгоритмы выбора препаратов, их дозы и продолжительность курсов лечения. Однако во многих из них недостаточное внимание уделяется такому важному фактору, как лекарственная форма.

Между тем от лекарственной формы зависят фармакокинетика препарата, удобство его применения для больного, его переносимость и безопасность; в свою очередь, удобство применения и переносимость лекарственного средства — основные факторы, определяющие приверженность пациентов лечению, от которой в значительной степени зависит успех терапии.

К сожалению, потенциал разработки инновационных антибактериальных препаратов в настоящее время весьма ограничен. Несмотря на скрининг огромного количества молекул, проводимый в научно-исследовательских лабораториях крупных фармацевтических компаний, принципиально новые группы антибактериальных препаратов создать не удастся. В научных кругах часто высказывается мнение, что возможности в этой области практически исчерпаны, и в связи с этим большое значение придается совершенствованию лекарственных форм существующих антибиотиков.

К числу инновационных лекарственных форм принадлежат так называемые растворимые (диспергируемые) лекарственные формы антибиотиков (Солютаб), обеспечивающие равномерную дисперсию частиц действующего вещества [12]. Следует подчеркнуть, что они принципиально отличаются от давно известных суспензий, применение которых у взрослых пациентов ограничивает необходимость соблюдения оптимального соотношения «антибиотик — стабилизатор», что не позволяет создать суспензию с высокой концентрацией активного вещества [3]. С другой стороны, таблетки типа Солютаб существенно отличаются и от «шипучих» таблеток, содержащих лимоннокислый натрий. У последних фармакокинетические параметры (всасывание, время создания максимальных концентраций, скорость наступления эффекта и его длительность), как правило, значительно отличаются от таковых у «обычной» таблетки.

Лекарственная форма Солютаб обладает рядом существенных преимуществ и перед таблетками, изготовленными по стандартной технологии (табл. 1). Ее достоинством являются прежде всего благоприятные фармакокинетические свойства и сопоставимость фармакокинетических параметров при различных способах применения: проглатывании целиком, разжевывании или предварительном растворении (диспергировании) в воде. Большая зона и стабильность всасывания диспергируемых лекарственных форм по сравнению с обычными обеспечивают, с одной стороны, более высокую биодоступность, а с другой — равномерное нарастание концентраций действующего вещества в крови. Важным преимуществом лекарственной формы Солютаб является и ее лучшая переносимость. В частности, она оказывает минимальное воздействие на микрофлору кишечника и значительно реже, чем обычные таблетки, вызывает диспепсические расстройства.

Кроме того, лекарственная форма Солютаб удобна в применении и позволяет удовлетворять потребности разных категорий пациентов (см. таблицу 1), повышая, таким образом, аккуратность соблюдения ими назначенного режима лечения. Возможность приема диспергируемых лекарственных форм в виде раствора обуславливает преимущества их применения в педиатрии, в том числе у новорожденных, и у пациентов с затруднением глотания [10].

В России зарегистрировано 4 антибиотика в лекарственной форме Солютаб производства фармацевтической компании «Astellas Pharma» (Япония) — амоксициллин (Флемоксин Солютаб); амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб); доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб)

Таблица 1

Сравнение обычных и диспергируемых таблетированных лекарственных форм антибиотиков [3]

Обычные таблетки	Диспергируемые таблетки (Солютаб)
Необходимость определенного времени для растворения оболочки. Непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке. Неоднородность высвобождающихся частиц. Вариабельность всасывания	Большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови. Стабильное всасывание, более высокая биодоступность
Большая, чем при дисперсии, остаточная концентрация в кишечнике, способствующая неблагоприятному воздействию на микрофлору кишечника	Минимальное воздействие на микрофлору кишечника за счет низкой остаточной концентрации
Невозможность (или затруднение) проглатывания детьми младшего возраста. Необходимость дополнительной педиатрической лекарственной формы — суспензии. Невозможность разработки суспензии для взрослых из-за низкой концентрации действующего вещества	Возможность применения у взрослых и детей. Отсутствие необходимости в нескольких лекарственных формах — таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде (нельзя растворять в высокоминерализованной воде, прохладительных напитках)
Трудности применения у «лежачих» больных — необходимость находиться в вертикальном положении не менее 5–10 мин	Возможность применения «лежачими» больными (отсутствие необходимости принимать вертикальное положение)

и джозамицин (Вильпрафен Солютаб). Все они обладают вышеперечисленными преимуществами. Так, биодоступность амоксициллина в таблетках Солютаб значительно выше (93–94%), чем у ампициллина (50%) и амоксициллина в капсулах (70%), и не зависит от способа приема препарата (проглатывание целиком, разжевывание или растворение в воде перед употреблением). Высокая биодоступность **Флемоксина Солютаб** позволяет создавать в крови концентрации амоксициллина, близкие к таковым при парентеральном введении, что, с одной стороны, обеспечивает высокую и прогнозируемую концентрацию препарата в очаге инфекции, а с другой – благодаря низкой остаточной концентрации в кишечнике значительно снижает частоту и степень выраженности диареи. Кроме того, таблетки Флемоксина Солютаб, содержащие 1 г действующего вещества, можно принимать 2 раза в сутки (эквивалентны по эффективности и безопасности у взрослых приему 500 мг 3 раза в сутки), что делает режим лечения еще более удобным для пациентов, а следовательно, позволяет улучшить их приверженность терапии. Этому способствуют и благоприятные органолептические свойства препарата.

Флемоклав Солютаб, обладая вышеперечисленными достоинствами Флемоксина Солютаб в отношении амоксициллина, также позволяет создавать стабильные плазменные концентрации клавуланата. В сравнительном фармакокинетическом исследовании с участием 48 здоровых добровольцев продемонстрирована биоэквивалентность всех изученных параметров диспергируемой лекарственной формы амоксициллина/клавуланата стандартному таблетированному препарату [14]. При этом важным преимуществом препарата, изготовленного по технологии Солютаб (625 мг), является меньшая (почти в 2 раза) межиндивидуальная вариабельность концентраций клавулановой кислоты в сыворотке крови [15]. С клинической точки зрения это означает, что диспергируемая лекарственная форма обеспечивает более стабильное и легче прогнозируемое терапевтическое действие и способствует минимизации вероятности развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). При применении Флемоклава Солютаб значительно снижается, в частности, частота такой НЛР, как диарея, которая при применении других коммерческих препаратов амоксициллина/клавуланата достигает 24% [3].

Лучшая переносимость Флемоксина Солютаб и Флемоклава Солютаб по сравнению с обычными пероральными лекарственными формами антибиотиков с соответствующими действующими веществами позволяет рекомендовать их в качестве препарата выбора у наиболее уязвимых в отношении НЛР категорий пациентов (детей, лиц пожилого возраста и др.) [10].

Стабильная плазменная концентрация клавуланата, которая достигается при использовании формы Солютаб, способствует усилению воздействия амоксициллина на пенициллинсвязывающие белки чувствительных микроорганизмов (например, *S. pneumoniae*), обеспечивая более быструю и полную эрадикацию патогенов. Таким образом, Флемоклав Солютаб может являться более перспективным препаратом с точки зрения профилактики риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов [4].

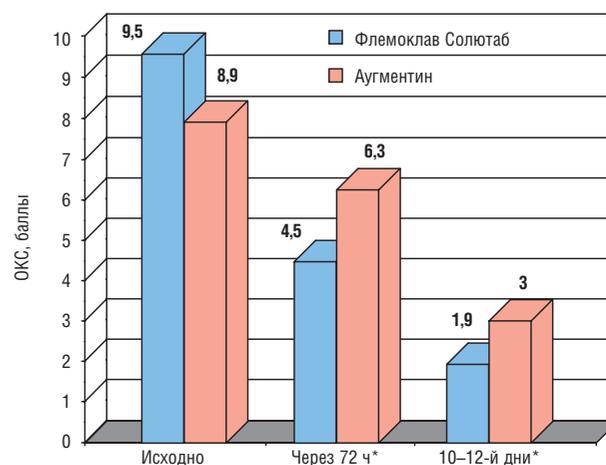
Большой клинический интерес вызывает и диспергируемая лекарственная форма доксициклина – **Юнидокс Солютаб**. Это обусловлено как возрождением в последние годы интереса к группе тетрациклинов при терапии различных инфек-

ций, так и достоинствами самой лекарственной формы, позволяющей преодолеть ряд факторов, ограничивающих применение тетрациклинов.

В настоящее время доксициклин считается препаратом выбора при урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин и небеременных женщин, при негонококковых уретритах, вызванных некоторыми видами генитальных микоплазм, сибирской язве и многих других инфекциях [1, 8]. В этих клинических ситуациях он не менее эффективен, чем более новые и дорогостоящие антибиотики. Например, в мета-анализе 12 рандомизированных клинических исследований у больных с урогенитальным хламидиозом эффективность и переносимость 7-дневного курса доксициклина в дозе 0,1 г 2 раза в сутки достоверно не отличалась от таковых при применении однократной дозы азитромицина в дозе 1 г [11]. При респираторных инфекциях (острый бактериальный синусит, обострение хронической obstructивной болезни легких и др.) доксициклин рассматривается в качестве альтернативы β-лактамам антибиотикам у пациентов с аллергией к последним, а в случае инфекций, ассоциированных с атипичными возбудителями (хламидии, микоплазмы), например при внебольничной пневмонии, может быть препаратом выбора.

Юнидокс Солютаб предоставляет новые возможности в улучшении переносимости терапии доксициклином при вышеперечисленных инфекциях. Действующее вещество этого препарата – не традиционный доксициклина гидрохлорид, а доксициклина моногидрат, в химической структуре которого остаток хлористоводородной кислоты заменен молекулой воды. В отличие от доксициклина гидрохлорида доксициклина моногидрат не вызывает изъязвление пищевода [2], а благодаря лекарственной форме Солютаб он значительно реже, чем обычные пероральные лекарственные формы, вызывает диспепсические расстройства – тошноту, рвоту, горечь во рту, изжогу, боль в эпигастральной области и т.д. [1]. Кроме того, как и другие препараты в данной лекарственной форме, Юнидокс Солютаб имеет более высокую биодоступность и прочие достоинства, указанные в табл. 1.

Эффективность и безопасность лекарственных форм Солютаб доказана в клинических исследованиях и при примене-



Динамика общего клинического счета (ОКС) у детей с острым синуситом, леченных Флемоклавом Солютаб и аугментином (n=60) [6]; звездочкой обозначены достоверные различия между группами по соответствующему показателю при $p < 0,05$

нии в широкой медицинской практике. Так, в отечественном сравнительном рандомизированном исследовании у детей с острым синуситом (n=60) Флемоклав Солютаб при приеме внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней в таблетках по 312,5 мг, предварительно растворенных в воде, превосходил оригинальный препарат амоксициллина/клавуланата как по скорости развития клинического эффекта (см. рисунок), так и по переносимости [6]. НЛР развились у 5 (16,7%) детей, принимавших Флемоклав Солютаб, по сравнению с 13 (43,3%) в группе детей, получавших аугментин. Наиболее частой НЛР в группе аугментина была диарея (у 6 детей), для коррекции которой применялись вставные пробиотики.

Динамика общего клинического счета (ОКС) у детей с острым синуситом, леченных Флемоклавом Солютаб и аугментином (n=60) [6]; звездочкой обозначены достоверные различия между группами по соответствующему показателю при p< 0,05.

Таблица 2

Сравнительная стоимость АБТ препаратами Флемоклав Солютаб и аугментин у взрослых с острым синуситом

Показатель	Флемоклав Солютаб (n=30)	Аугментин (n=30)
Общая частота нежелательных явлений, %	10	26,7
Частота диареи, %	6,7	23,3
Стоимость 1 курса АБТ из расчета 625 мг 3 раза в день внутрь 10 дней, руб.	1000	1183
Средняя стоимость дополнительных затрат на лечение диареи пробиотиками* на 1 курс АБТ, руб.	52,4	183,4
Стоимость 1 курса АБТ с учетом дополнительных затрат, руб.	1052,4	1366,4
Разница в стоимости на 1 курс АБТ, руб.		+314,4

Примечание. Звездочка – линекс или бифидумбактерин в лечебной дозе в течение 2 нед.

В аналогичном сравнительном исследовании Флемоклава Солютаб и аугментина у взрослых больных синуситом (n=60), принимавших антибиотики в дозе 625 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней, не было выявлено разницы в эффективности этих препаратов, однако так же, как и у детей, Флемоклав Солютаб достоверно превосходил оригинальный амоксициллин/клавуланат по переносимости [5]. НЛР наблюдались у 3 (10%) пациентов в группе Флемоклава Солютаб и у 8 (26,6%) в группе аугментина. Основной нежелательной реакцией при применении аугментина была диарея, развившаяся у 7 пациентов.

Расчеты, основанные на результатах одного из вышеуказанных исследований, показывают, что у взрослых пациентов применение Флемоклава Солютаб имеет преимущества перед применением аугментина и с фармакоэкономической точки зрения (табл. 2). Так, стоимость курса антибиотикотерапии (АБТ) с учетом дополнительных затрат на лечение диареи пробиотиками составила при использовании Флемоклава Солютаб 1052,4 руб. по сравнению с 1366,4 руб. при использовании аугментина. Таким образом, применение Флемоклава Солютаб в среднем дало экономию на курс лечения 1 пациента 314,4 руб.

Важную роль в лечении урогенитальных инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами и уреоплазмами), может сыграть и макролид джозамицин в лекарственной форме Солютаб (**Вильпрафен Солютаб**). Кроме того, 16-членным макролидом, к которому относится джозамицин, придано большое значение и в терапии инфекций дыхательных путей, так как в отличие от других представителей этой группы антибиотиков они в значительно меньшей степени индуцируют MLS_B-тип резистентности у стрептококков и стафилококков и проявляют активность в отношении микроорганизмов, устойчивость которых развивается по механизму эффлюкса, что приводит к активному выведению антибиотика из клеток [7]. Это обуславливает сохранение чувствительности к джозамицину у ряда стрептококков, включая *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, а также стафилококков, резистентных к эритромицину, кларитромицину, рокситромицину и азитромицину [9].

Таким образом, лекарственные формы Солютаб обеспечивают качественный «прорыв» в фармакокинетики антимикробных препаратов для перорального применения [3]. Улучшенная фармакокинетика способствует повышению эффективности и переносимости антибиотиков, а это, в свою очередь, повышает приверженность лечению и снижает риск возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов.

Литература

1. Воробьева Н. Е., Шипицына Е. В., Соколовский Е. В., Савичева А. М. Динамика выявления Chlamydia trachomatis в ходе лечения урогенитальной хламидийной инфекции доксициклином (Юнидоксом®) // Трудный пациент. – 2006. – № 5.
2. Дорикс (доксициклина гидрохлорид): поражение пищевода. По сообщению отдела токсикологии и изучения побочного действия лекарств Института клинической экспертизы лекарств НЦЭСМП МЗ РФ // Медицинская газета. – 2003, май, № 33 (6365).
3. Карпов О. И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата // Фарматека. – 2005. – № 12.
4. Карпов О. И. Принципы антимикробной терапии синусита // Консервативные и хирургические методы в ринологии / Под ред. М. С. Плужникова. – СПб.: Диалог, 2005. – С. 76–118.
5. Карпов О. И. Флемоклав Солютаб – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – 15, № 4. – С. 1–4.
6. Карпов О. И., Рязанцев С. В., Тихомирова И. А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 57–60.
7. Моисеев С. В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – 14(4). – С. 1–4.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – М., 2002.
9. Синопальников А. И. Внебольничная пневмония // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – № 2 (17).
10. Страчунский Л. С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Consilium Medicum. – 2002. – № 4.
11. Chuen-Yen Lau, Azhar K. Qureshi. Azithromycin Versus Doxycycline for Genital Chlamydial Infections: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // Sexually Transmitted Diseases. – 2002; 29: 497–502.
12. Popa G., Gafitanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2003; 107: 337–342.
13. Shakib S., George A. Individualising therapy. The right dose, dosage form, frequency and duration // Aust Fam Physician. – 2003; 32 (7): 504–507.
14. Sourgens H., Bertola M. A., Verschoor J. S. et al. Amoxicillin/clavulanic acid: bioequivalence of a novel Solutab tablet and rationale for a twice-daily dosing regimen // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2004; 42: 165–173.
15. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J. S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the original film-coated tablet // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2001; 39: 75–82.