

Potencované peniciliny – spotřeba a náklady v ČR v letech 1997–2008

Vladimíra Vojtová, Karel Urbánek

Ústav farmakologie Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

Cílem této práce bylo zhodnotit vývoj spotřeby a finančních nákladů na potencované peniciliny (J01CR) v České republice v období 1997–2008. Byla použita standardní metodika pro studie spotřeby léčiv typu Drug Utilization Review; data byla získána z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Zatímco celková spotřeba antibiotik zůstává konstatní, spotřeba potencovaných penicilinů ve sledovaném období vzrostla z 1,77 DID v roce 1997 na 4,33 DID v roce 2008. Náklady na potencované peniciliny v roce 1997 tvořily 18,8 % z celkových nákladů na antibiotika, v roce 2008 to bylo již 25,6 %. Spotřeba potencovaných penicilinů tvoří v současnosti jednu pětinu spotřeby všech antibiotik a náklady tvoří jednu čtvrtinu nákladů na všechna antibiotika v České republice, avšak nárůst spotřeby a nákladů na potencované peniciliny nezpůsobuje nárůst celkové spotřeby a nákladů na antibiotika. Potencované peniciliny spíše nahrazují jiná antibiotika.

Klíčová slova: antibiotika, spotřeba, náklady, potencované peniciliny.

Combinations of penicillins with beta-lactamase inhibitor: utilization and expenditures in the Czech Republic in 1997–2008

The aim of this study was to measure the development of utilization and costs of potentiated penicillins (J01CR) in the Czech Republic in 1997–2008. Standard methods for Drug Utilization Review studies was used, the data being obtained from the State Institute for Drug Control database. Although total antibiotic utilisation remains stable, utilization of penicillin combinations increased in the followed period from 1.77 DID in 1997 to 4.33 DID in 2008. Costs of them were 18.8 % of total antibiotic expenditures in 1997, and raised to 25.6 % in 2008. Utilization of potentiated penicillins makes one fifth of total national antibiotic utilization and one fourth of total antibiotic expenditures, but this increase in utilization and expenditures does not cause parallel increase in total antibiotic utilization and costs. Potentiated penicillins rather replace other antibiotics.

Key words: antibiotics, utilization, expenditures, potentiated penicillins.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 117–120

Úvod

Potencované peniciliny jsou kombinace penicilinů s inhibitory betalaktamáz. V současnosti patří mezi nejčastěji používaná antibiotika, díky své velmi dobré účinnosti a nízké toxicitě (1).

Inhibitory betalaktamáz v kombinaci s peniciliny pomohly odstranit rezistenci bakterií na peniciliny vznikající působením betalaktamáz – enzymů, které mají schopnost inaktivovat antibiotikum rozštěpením β -laktamového kruhu dříve, než se penicilinové antibiotikum dostane k místu svého působení na penicilin vážícím proteinu buněčné stěny. Inhibitory betalaktamáz nemají žádnou vlastní antibakteriální aktivitu, nebo jen zanedbatelnou a klinicky málo významnou. Inhibitor se ireverzibilně váže na betalaktamázy s větší afinitou než příslušný penicilin a tím je inaktivuje, přitom neovlivňuje antibakteriální účinnost betalaktamového antibiotika. Mezi inhibitory betalaktamáz se řadí především kyselina klavulanová, sulbaktam a tazobaktam (1, 2).

V současné době se u nás v klinické praxi používá nejčastěji amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou, což je kombinace, kterou

lze použít jak pro parenterální, tak pro perorální aplikaci. Kombinace ampicilinu se sulbaktamem je vhodná pouze k parenterální aplikaci, neboť sulbaktam má velmi špatnou absorpci po perorálním podání. Pro perorální aplikaci byla vyvinuta kombinace ampicilinu s esterem sulbaktamu, tzv. sultamicilin, z něhož se obě účinné látky uvolňují až během absorpce (1, 2). Dále jsou u nás používány některé kombinace penicilinů s inhibitory betalaktamáz, určené výhradně pro parenterální aplikaci, jako je tikarcilin s kyselinou klavulanovou a piperacilin v kombinaci s tazobaktamem.

Zatímco použití parenterálních potencovaných penicilinů je nezpochybnitelným přínosem pro léčbu hospitalizovaných nemocných, indikace pro perorální formy v ambulantní péči jsou velmi omezené a jejich běžné používání v léčbě komunitních infekcí není obvykle považováno za odůvodnitelné (3). Přesto jsou potencované peniciliny jednou z nejvýznamnějších skupin z hlediska spotřeby antibiotik i výdajů na ně v České republice.

Cílem této práce bylo zhodnotit vývoj spotřeby a finančních nákladů na potencované peniciliny v České republice v posledních deseti

letech a popsat dynamiku vývoje jejich podílu na celkové spotřebě antibiotik.

Metodika

V této práci byla použita standardní metodika pro studie spotřeby léčiv typu DUR – Drug Utilization Review (4, 5). Údaje o spotřebě antibiotik (skupina J01 – antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci) v letech 1997–2008 byly získány z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Spotřeba byla vyjádřena v definovaných denních dávkách (DDD) dle ATC/DDD systému doporučeného Světovou zdravotnickou organizací platného v roce 2009 (6, 7). K vytvoření časových řad byly použity údaje v DDD přepočtené na 1000 obyvatel a den (DID). Náklady na léčivé přípravky byly vyjádřeny v českých korunách (Kč) v průměrných propočtových cenách (ORC). Do skupiny potencovaných penicilinů jsme zařadili skutečně spotřebovávané léčivé přípravky z ATC skupiny J01CR – amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbaktam, sultamicilin, piperacilin/tazobaktam a tikarcilin/kyselina klavulanová (tabulka 1). Ke statistickému hodnocení závislosti nákladů na spotřebě byla použita

Pearsonova korelace s hladinou statistické významnosti $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Celková spotřeba antibiotik v České republice ve sledovaném období je znázorněna v grafu 1. V roce 1997 bylo v ČR spotřebováno 19,49 DID antibiotik, v roce 2008 to bylo 19,53 DID. Nejnižší spotřeba 16,4 DID byla v roce 2004 naopak nejvyšší 21,17 DID v roce 1999. V grafu 1 je zachycen také vývoj spotřeby skupiny J01CR. Spotřeba potencionovaných penicilinů ve sledovaném období vzrostla z 1,77 DID v roce 1997 na 4,33 DID v roce 2008. Tedy zatímco spotřeba všech antibiotik je konstantní (vzrostla o 0,2 %), spotřeba skupiny J01CR se zvýšila o 144 %, tedy téměř dva a půlkrát. Podíl skupiny J01CR na celkové spotřebě antibiotik se zvýšil z 9,1 % v roce 1997 na 22,2 % v roce 2008.

Celkové náklady na antibiotika v ČR v roce 1997 činily 2,5 miliardy Kč a v roce 2008 2,7 miliardy Kč (graf 2). Náklady na potencionované peniciliny v roce 1997 tvořily 18,8 % z celkových nákladů na antibiotika, v roce 2008 to bylo již 25,6 %. V absolutních hodnotách to představuje 475 mil. Kč v roce 1997 a 706 mil Kč v roce 2008. Korelační koeficient mezi náklady a spotřebou antibiotik celkově je $\rho = 0,3473$ a vztah mezi nimi není lineární. Závislost mezi náklady na potencionané peniciliny a jejich spotřebou je statisticky signifikantní, korelační koeficient $\rho = 0,9852$, ($p < 0,01$).

Vývoj spotřeby jednotlivých účinných látek ze skupiny J01CR je uveden v tabulce 2, vývoj nákladů na tyto látky v tabulce 3. Největší podíl na spotřebě i nákladech má kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, jejíž spotřeba představovala 91,72 % celkové spotřeby skupiny J01CR v roce 1997 a 96,86 % v roce 2008. Odpovídající podíly nákladů na tuto látku byly 70,43 % v roce 1997 a 75,13 % v roce 2008. Ve skupině J01CR je na druhém místě ve spotřebě i nákladech kombinace ampicilinu se sulbaktamem, přičemž poměr parenterální formy k perorální formě představuje 66,15 % spotřeby a 82 % nákladů v roce 2008.

Trendy vývoje nákladů a spotřeby antibiotik celkově a potencionovaných penicilinů jsou zachyceny v grafu 3. Za 100 % jsou v grafu považovány hodnoty roku 1997.

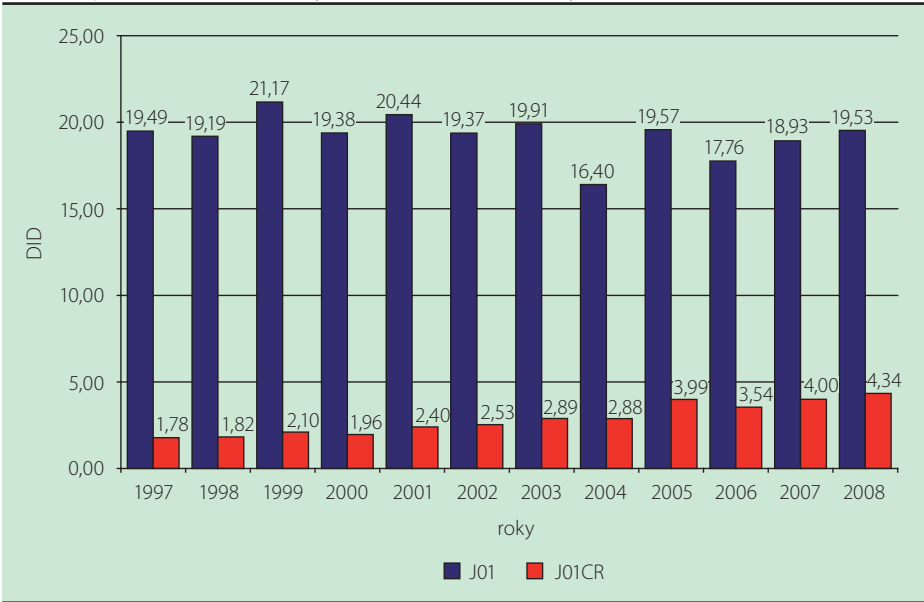
Diskuze

Z uvedených údajů je zřejmé, že zatímco spotřeba antibiotik v České republice má relativně velmi konstantní charakter, spotřeba potencionovaných penicilinů významně narůs-

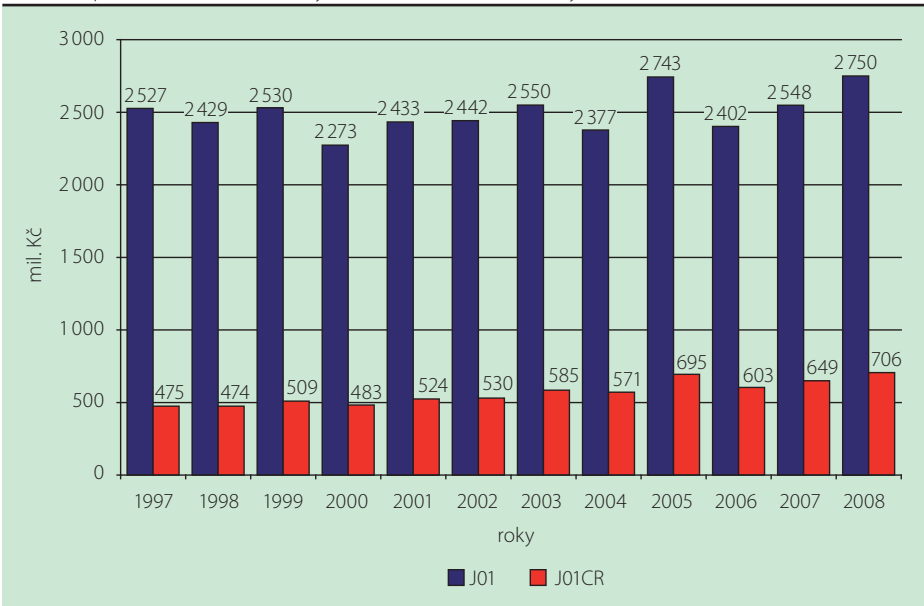
Tabulka 1. Přehled používaných účinných látek ve skupině J01CR a jejich definované denní dávky (DDD)

ATC kód	generický název	aplikační cesta	DDD
J01CR01	ampicilin/sulbaktam	parenterálně	1,5 g
J01CR02	amoxilin/kyselina klavulanová	per os	1 g
		parenterálně	3 g
J01CR04	sultamicilin	per os	2 g
J01CR05	piperacilin/tazobaktam	parenterálně	14 g
J01CR03	tikarcilin/kyselina klavulanová	parenterálně	15 g

Graf 1. Vývoj spotřeby antibiotik celkově (skupina J01) a potencionovaných penicilinů (skupina J01CR) v České republice. Počet definovaných denních dávek/1 000 obyvatel/den (DID)



Graf 2. Vývoj nákladů na antibiotika celkově (skupina J01) a na potencionované peniciliny (skupina J01CR) v České republice. Počet definovaných denních dávek/1 000 obyvatel/den (DID)



tá. Jejich podíl na celkové spotřebě antibiotik vzrostl téměř dva a půlkrát. Přitom podíl spotřeby parenterálně aplikovaných širokospektrých kombinací (piperacilin/tazobaktam, tikarcilin/kyselina klavulanová) je velmi malý. Rozhodující

procento spotřeby tvoří kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová. Spotřeba kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová je tvořena dle dat z let 2003–2008 z více než 95 % perorálními formami a tento poměr má v daném období

Tabulka 2. Spotřeba antibiotik ze skupiny J01CR v České republice v počtu definovaných denních dávek na 1 000 obyvatel a den (DID)

ATC kód	generický název	Spotřeba (DID)											
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
J01CR01	ampicilin/sulbaktam	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,05	0,05	0,06	0,07	0,08	0,04
J01CR02	amoxicilin/kyselina klavulanová	1,63	1,68	1,96	1,82	2,24	2,37	2,74	2,76	3,84	3,41	3,86	4,19
J01CR03	tikarcilin/kyselina klavulanová	0,00030	0,00048	0,00039	0,00031	0,00025	0,00109	0,00144	0,00057	0,00029	0,00024	0,00015	0,0001
J01CR04	sultamicilin	0,106	0,090	0,084	0,077	0,098	0,083	0,073	0,054	0,066	0,049	0,044	0,041
J01CR05	piperacilin/tazobaktam	0,007	0,007	0,006	0,007	0,008	0,004	0,007	0,007	0,010	0,009	0,011	0,013
J01CR	celkem kombinace penicilinů	1,77	1,82	2,09	1,96	2,40	2,52	2,88	2,88	3,99	3,54	3,99	4,33
J01	celkem antibiotika	19,49	19,19	21,17	19,38	20,44	19,37	19,91	16,40	19,57	17,76	18,93	19,53

Tabulka 3. Náklady na antibiotika ze skupiny J01CR v České republice

ATC kód	generický název	Náklady (mil. Kč)											
		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
J01CR01	ampicilin/sulbaktam	35,05	33,34	37,73	48,18	53,42	58,60	50,34	43,63	47,36	48,12	56,19	60,01
J01CR02	amoxicilin/kyselina klavulanová	334,62	335,93	373,87	333,39	355,70	385,57	432,77	435,58	531,07	460,80	486,77	530,81
J01CR03	tikarcilin/kyselina klavulanová	2,27	3,87	2,74	2,10	1,69	7,52	9,90	3,97	1,72	1,55	0,93	1,01
J01CR04	sultamicilin	45,70	38,34	35,14	31,47	39,72	33,20	26,77	17,29	19,35	14,65	14,03	12,91
J01CR05	piperacilin/tazobaktam	57,47	62,90	59,92	67,67	73,38	45,42	65,20	70,29	95,01	78,17	91,56	101,71
J01CR	celkem kombinace penicilinů	475,12	474,40	509,41	482,83	523,93	530,33	584,99	570,79	694,52	603,32	649,49	706,49
J01	celkem antibiotika	2 526,54	2 428,76	2 530,26	2 273,17	2 433,15	2 441,74	2 549,52	2 377,38	2 742,72	2 401,95	2 547,72	2 749,75

konstantní charakter (13). U kombinace ampicilinu se sulbaktamem je podíl parenterální formy zřejmý. Poměr spotřeby parenterální formy kombinace ampicilinu se sulbaktamem vzrostl ve sledovaném období třikrát a poměr nákladů dvakrát. Z toho lze usuzovat, že více než polovina spotřebované kombinace ampicilinu se sulbaktamem je podávána parenterálně v lůžkových zařízeních. Z výše uvedených vyplývá, že spotřeba potencovaných penicilinů je z větší části tvořena perorálními formami.

Náklady na potencované peniciliny také vzrostly, ale tento nárůst neměl tak progresivní charakter jako nárůst spotřeby. Největší podíl na nákladech stejně jako u spotřeby tvoří kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou, významný podíl na nákladech tvoří i kombinace piperacilinu s tazobaktamem a ampicilinu se sulbaktamem, respektive sultamicilinu. Je třeba zdůraznit, že náklady v této studii jsou mírně nadhodnocené, neboť zejména do nemocnic jsou léčiva často dodávána za ceny výrazně nižší, než jsou průměrné propočtové ceny. Údaje z databáze SÚKL je tedy třeba považovat pouze za maximální možné.

Spotřeba potencovaných penicilinů narůstá i v ostatních evropských zemích (8, 9, 10) a v rámci této skupiny také dochází k nejdynamičtějšímu nárůstu spotřeby kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou v ambulantní praxi (9) i v lůžkových zařízeních (8). Ambulantní spotřeba skupiny penicilinů v evropských zemích byla v letech 1997–2003 průměrně 46 % spotřeby všech antibiotik, minimální podíl (28 %) byl ve Finsku a největší (63 %) v Dánsku (9).

Data o nemocniční spotřebě potencovaných penicilinů v evropských zemích jsou méně komplexní a výsledky rozdílnější než data o ambulantní spotřebě. V letech 1997–2002 byl podíl kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou v rámci skupiny penicilinů největší v Belgii a Lucembursku (více než 85 %) a nejnižší (méně než 12 %) ve Finsku, Estonsku, Norsku, Švédsku a v Dánsku (8).

Celková spotřeba antibiotik v Dánsku a v Norsku v roce 2008 byla 19,22 DID, respektive 19,72 DID a je tedy srovnatelná s celkovou spotřebou antibiotik v ČR (19,53 DID). Naproti tomu podíl spotřeby potencovaných penicilinů je v těchto zemích výrazně nižší, 2,08 % v Dánsku

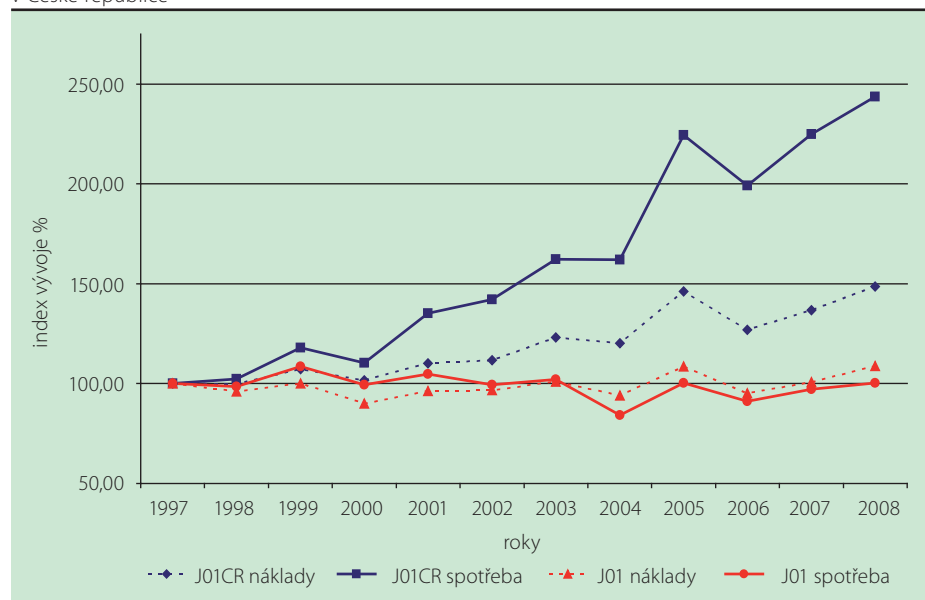
(14) a jen 0,1 % v Norsku (15) v porovnání s podílem spotřeby potencovaných penicilinů v ČR, které činí 22,17 %.

Pokles spotřeby a nákladů v roce 2006 na celou skupinu J01C a vzápětí nárůst v roce 2007 lze vysvětlit celkovým poklesem spotřeb a nákladů na léky v České republice. V roce 2006 byl zaznamenán meziroční pokles nákladů o 8,7 % a spotřeby o 7,4 %, v roce 2007 byl naopak zaznamenán meziroční nárůst nákladů o 13,9 % a spotřeby o 22,9 %. Tento pokles byl způsoben hlavně administrativními zásahy Ministerstva zdravotnictví (3).

Z grafu trendů vývoje lze vypožorovat zajímavou skutečnost, že spotřeba potencovaných penicilinů roste rychleji, než náklady na ně, zatímco v celé skupině antibiotik tento vývoj není přítomen. Z toho lze usuzovat na pokles cen během sledovaného období, který se týkal zejména amoxicilin/klavulanátu a který zřejmě přispěl k nárůstu obliby této kombinace v České republice.

Lze tedy konstatovat, že spotřeba potencovaných penicilinů tvoří v současnosti jednu pětinu spotřeby všech antibiotik a náklady tvoří

Graf 3. Trendy vývoje spotřeby a nákladů antibiotik celkově (J01) a potencovaných penicilinů (J01CR) v České republice



jednu čtvrtinu nákladů na všechna antibiotika v České republice. Nárůst spotřeby a nákladů na potencované peniciliny nezpůsobuje nárůst spotřeby a nákladů na antibiotika všeobecně. Potencované peniciliny spíše nahrazují jiná antibiotika, což může být výhodou v nemocniční péči, zatímco v ambulantní praxi jde přinejmenším o sporný vývoj. Předpokládá se, že potencované peniciliny mají nižší selekční tlak než jiné skupiny antibiotik s podobnými klinickými indikacemi, a že nárůst jejich spotřeby neakceleruje progresivně vzestup výskytu rezistence původců infekčních nemocí (11, 12). Bylo by však

vhodné prověřit tyto názory rozsáhlejším farmakoepidemiologickým šetřením v konkrétních podmínkách České republiky.

Literatura

1. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(1): 160–201.
2. Příborský J. Peniciliny. Maxdorf, Praha, 2004.
3. Prokeš M, Suchopár J. Vliv finančních limitů na preskripci léčiv v České republice v roce 2006. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(2): 90–96.
4. Hennessy, at al. Drug Utilization Review. In: Strom BL (Ed.) *Pharmacoepidemiology*. 4th Edition. John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 2005.

5. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 219–222.

6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances, 2009. <http://www.whocc.no/>.

7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization, Oslo, 1996.

8. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(1): 159–167.

9. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(2): 408–412.

10. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H. ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(1): 115–123.

11. Kolár M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 17(5): 357–363.

12. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(Suppl 1): i3–10.

13. www.sukl.cz.

14. www.medstat.dk.

15. www.legemiddelforbruk.no.

Mgr. Vladimíra Vojtová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
Vojtova@wo.cz