

Новое о лекарственных препаратах

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ В ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(Материалы любезно предоставлены представительством фирмы «Ely Lilly Еlanco» в Москве)

Цефалоспорины относятся к классу антибиотиков бета-лактамов. Бактерицидное действие их основано на торможении последнего этапа биосинтеза клеточной стенки. На основании микробиологических и клинических критериев цефалоспорины делят на поколения (генерации). Важным аспектом генерационной концепции является возможность индикаторной классификации цефалоспоринов, из чего следует, что одно поколение не может быть полностью заменено другим.

I поколение

Первое поколение включает в себя цефалотин, цефазолин и цефазолин. Спектр действия характеризуется хорошей активностью против грамположительных возбудителей (стафилококков, в том числе образующих пеницилиназы, стрептококков, пневмококков), а также против часто встречающихся в клинике грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, ампициллинчувствительная *Haemophilus influenzae*). Однако они нередко неэф-

Фармакокинетика цефалоспоринов

Вид	Торговое наименование	Изготовитель	Период полураспада в сыворотке	Преобладающая илиминация	Уровень в желчи	Пенетрация в ликвор при воспалении мозговых оболочек
Парентеральные цефалоспорины						
1. ГЕНЕРАЦИЯ						
цефалотин	кефлин	Lilly	40-50 мин	почки	незначит.	недостаточная
цефазолин	кефзол/грамаксин/ золицеф	Lilly/Boehr.M./ Laevosan	120 мин	почки	высокий	недостаточная
цефацетрил	целоспор	Ciba	60 мин	почки	незначит.	условно показана
цефрадин	сефрил	v. Heyden	50 мин	почки		
2. ГЕНЕРАЦИЯ						
цефамандол		Lilly	60 мин	почки	очень высокий	условно показана
цефуроксим	мандокеф	Glaxo	75 мин	почки	незначит.	показана в особ. сл.
цефокситин	цурокеф	MSD	50-60 мин	почки	незначит.	условно показана
цефотиам	мефокситин	Ciba	45-60 мин	почки	высокий	нет данных
3. ГЕНЕРАЦИЯ						
латамоксеф	моксалактам	Lilly	130-165 мин	почки	высокий	10-30% уровня сыворотки
цефотаксим	цлафоран	Roussel/Hoechst	65 мин	почки	незначит.	до 15 мкг/мл после 4г/дн
цефоперазон	цефобид	Pfizer	120 мин	желчь -40% почки 21-40%	очень высокий	условно показана
цефтазидим	фортум	Glaxo	120 мин	почки	высокий	до 22 мкг/мл после 2г дозы
цефтриаксон	рокафин	Roche/Biochemie	прим. 480 мин	желчь -40% почки -60%	очень высокий	15-100 мг/кг/дн φ 5,1 мкг/мл после 6 час =5-10% уровня сыворотки
Особые модификации						
цефзулодин	монаспор/псевдоцеф	Ciba/Grunental	90-100 мин	почки		
Оральные цефалоспорины						
цефаклор	цецлор	Lilly	40 мин	почки		
цефалексин	кефлекс/цефексин/ оспексин	Lilly/Glaxo/ Biochemie	50-60 мин	почки		
цефрадин	сефрил	v. Heyden	50 мин	почки		
цефадроксил	дурацеф	Frika	80-90 мин	почки		

Чувствительность "in vitro" микроорганизмов к цефалоспорином.

патентеральные цефалоспорины	грам-позитивные								грам-негативные						анаэробн.		Вид	Торговое наименование		
	Staph. aureus	Staph. epidermidis	streptococcus	pneumococcus	enterococcus	H. influenzae	H. influenzae (Ampicillin sensitive)	E. coli	Klebsiella sp.	Enterobacter sp.	Serratia marcescens	Proteus mirabilis	Proteus sp. indole-pos.	Providencia	Pseudomonas aeruginosa	Clostridia			Bacteroides fragilis	Bacteroides sp.
I поколение	●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	●	—	—	—	цефазолин	кефзол/грамаксин/ золицеф
	●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	●	—	—	—	цефалотин	кеплин N
	●	●	●	●	—	○	—	●	●	—	—	●	—	—	●	—	—	—	цефацетрил	целоспор
II поколение	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	●	○	○	цефамандол	мандокеф	
	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	●	○	○	цефуроксим	цурокеф	
	●	●	●	●	—	●	●	●	●	○	●	○	●	—	●	○	○	цефотиам	галоспор	
III поколение	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	ламоксеф	моксалактам	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○	○	цефатоксим	цлафоран	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○	○	цефтриаксон	роцефин	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○	○	цефтазидим	фортум	
	○	○	●	●	—	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○	○	○	цефоперазон	цефобид	
Узкий спектр цеф.	○	—	○	○	—	—	—	—	—	—	—	—	○	—	—	—	—	цефсулодин	монаспор/псевдоцеф	
Оральные цефалоспорины	●	○	●	●	—	○	○	●	●	—	—	●	—	—	—	—	—	цефалексин	кефлекс, цефексин, оспексин	
	●	○	●	●	—	○	○	●	●	—	—	●	—	—	—	—	—	цефадроксил	дурацеф	
	●	○	●	●	—	○	○	●	●	—	—	●	—	—	—	—	—	цефаклор	цеклор	
Другие группы антибиотиков, которые можно комбинировать с цефалоспоридами																				
Аминогликозиды	●	●	—	—	○	○	○	●	●	●	●	●	●	○	—	—	—	тобрамицин	тобраксис	
	—	○	●	●	●	—	●	●	—	○	●	●	●	○	○	○	○			
амино-пенициллины	—	○	●	●	●	—	○	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	амоксциллин	цламоксил	

Пояснения к обозначениям: ● очень хорошее действие ○ слабое действие
◎ хорошее действие — нет действия

Примечание: При наличии метициллин-резистентных стафилококков следует применять только - ванкомицин

фективны в отношении энтерококков, Pseudomonas aeruginosa, индолположительного протея, Serratien и анаэробов.

Цефалоспорины первого поколения из-за спектра их воздействия и существующей сегодня ситуации по распространенности микроорганизмов и их устойчивости должны рассматриваться как базисные антибиотики. В связи с низкими минимальными тормозящими концентрациями и благоприятной фармакокинетикой (время полураспада 120 мин) стандартным представителем первого поколения в терапии и профилактике является цефазолин.

II поколение

Цефалоспорины второго поколения характеризуются повышенной активностью к грамотрицательным бактериям (Klebsiella, ампициллинустойчивая Haemophilus influenzae, Proteus, Enterobacter, Serratien), в то время как псевдомонады и энтерококки к ним устойчивы. Такое расширение спектра воздействия в грамотрицательную область обусловлено способностью лучше проникать сквозь внешние слои клеточной стенки бактерий и повышенной стабильностью по отношению к бета-лактамазам.

Цефамандол сочетает хорошую активность по отношению к широко распространенным грамотрицательным палочкам (E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Enterobacter) с активностью по отношению к грамположи-

тельным и грамотрицательным коккам (например, стафилококки и гонококки). Он является самым активным цефалоспорином второго поколения к штаммам стафилококков, образующих пенициллиназу, и обладает также высокой активностью по отношению к St. epidermidis.

Цефуроксим и цефотиам проявляют особенно хорошую эффективность по отношению к гонококкам (включая пенициллиназоустойчивые штаммы), менингококкам и являются активными в грампозитивной области (стафилококки A и B групп, St. aureus).

Цефамандол, цефуроксим и цефотиам показаны для терапии инфекции, вызванной Haemophilus, устойчивой к ампициллину. Слабая эффективность этого антибиотика по отношению к анаэробам может быть устранена сочетанием его с метронидазолом.

Цефокситин обладает хорошей активностью по отношению к бактероидам и устойчив к бета-лактамазам Bacteroides fragilis. Цефокситин также эффективен по отношению к Serratia marcescens и Proteus vulgaris. Эффективность относительно стафилококков и Haemophilus слабее, чем эффективность цефамандола. Благодаря воздействию на анаэробы, цефокситин показан для терапии перитонита и других внутрибрюшных инфекций.

Низкая эффективность цефалоспоринов второго поколения по отношению к Pseudomonas может быть устранена сочетанием с аминогликозидами, например с тобрамицином. Сочетание цефалоспоринов первого и второго поколения с

аминогликозидами приводит к расширению их спектра воздействия, усилению антимикробной активности благодаря синергизму, а также к замедлению или препятствию развития устойчивости микроорганизмов.

III поколение

Цефалоспорины третьего поколения характеризуются более интенсивной активностью по отношению к энтеробактериям, включая мультирезистентные микроорганизмы (например, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, индолположительный протей, *Providencia*), высокой стабильностью по отношению к самым различным бета-лактамазам, более широким спектром воздействия на грамотрицательную флору (например, *Pseud. aeruginosa*, *Citobacter*, *Acinetobacter*). В то же время их эффективность по отношению к грамположительной флоре, в частности к стафилококкам, значительно ниже, чем у цефалоспоринов I и II поколений. Таким образом, в лечении тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, особенно в случае мультирезистентности, в том числе у больных со сниженной сопротивляемостью, цефалоспорины III поколения необходимо применять только в сочетании с аминогликозидами. Следует отметить, что использование цефалоспоринов III поколения, особенно в монотерапии, может привести к селекции таких возбудителей, как псевдомонады, *Serratia*, а также мультирезистентных стафилококков и грибов.

Цефалоспорины третьего поколения обладают различной активностью по отношению к *Pseud. aeruginosa*. Наиболее эффективными по отношению к данному возбудителю являются цефтазидин и цефанеразон. При этом желательна их комбинация с аминогликозидами.

Цефтриаксон, цефтазидим и цефотаксим не эффективны по отношению к анаэробам, что компенсируется их комбинацией с метронидазолом.

Латамоксеф обладает высокой активностью по отношению к анаэробам, грамотрицательным микроорганизмам и устойчив к бета-лактамазам. При хирургических вмешательствах на кишечнике (резекции, перфорации, при развитии перитонита), при гинекологических инфекциях латамоксеф показан для монотерапии еще до определения возбудителя. В связи с хорошим проникновением в ликвор, а также из-за длительного времени полураспада латамоксеф и цефтриаксон могут рассматриваться как средства выбора при лечении грамотрицательных менингитов.

Побочные действия цефалоспоринов

Аллергические реакции на цефалоспорины наблюдаются у 2 % больных. Перекрестная аллергия между цефалоспорином и пенициллинами встречается не так часто, примерно в 6—12 % случаев.

При парентеральном применении цефалоспоринов могут возникать местные реакции в виде флебитов, эритемы, локальных болей. Боли предупреждаются сочетанием этих препаратов с лидокаином.

Цефалоспорины (кроме цефалоридина) обычно не оказывают нефротоксического действия, т. к. не накапливаются в почечной ткани и не оказывают повреждающего действия на нефроны и проксимальные каналцы. Так как цефалоспорины элиминируются почками, их доза должна соответствовать функции почек, хотя при использовании препаратов с билиарной элиминацией (цефтриаксон, цефонеразон) у лиц со сниженной функцией почек увеличивается выделение препаратов с желчью. Однако надо помнить, что в этом случае усиливается воздействие цефалоспоринов на флору кишечника.

В отдельных случаях при лечении цефалоспорином наблюдается преходящее увеличение содержания печеночных ферментов в крови (SGOT, SGPT, alk. Phosph.).

При парентеральном введении цефалоспоринов иногда отмечают эозинофилию и положительную непрямую реакцию Кумбса.

Желудочная и кишечная диспепсии (тошнота, рвота, понос и др.) при парентеральном введении цефалоспоринов возникают редко. Однако цефалоспорины III поколения могут уже после однократного введения привести к изменениям кишечной флоры, например, к повышению количества энтерококков, появлению мультирезистентных стафилококков, *Pseud. aeruginosa*, *Serratia*, грибов и др. микроорганизмов. При терапии цефалоспорином в отдельных случаях развивается колит, в т. ч. псевдомембранозный, который может быть обусловлен наличием *Cl. difficile*. Однако частота этого побочного действия заметно меньше, чем при терапии аминопенициллинами или клиндамицином.

При применении цефалоспоринов II и III поколений (например, латамоксеф, цефоперазон) могут наблюдаться гипопротромбинемия (вследствие нарушения утилизации витамина «К») или изменение агрегационной способности тромбоцитов. Чаще такие осложнения возникают у больных с истощением, со злокачественными заболеваниями или при одновременном назначении лекарств, влияющих на систему свертывания крови. Гипопротромбинемия ликвидируется парентеральным введением витамина «К».

Такие цефалоспорины, как латамоксеф, цефамандол, цефанеразон, вызывают эффект Antabus в случае одновременного употребления алкоголя.

О ПРОВЕДЕНИИ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ» в 1993 г.

Уважаемый читатель!

Началась подписка на журнал «Пульмонология» на I полугодие 1993 года. Стоимость подписки составляет 500 рублей для России и стран ближнего зарубежья и 750 рублей для стран Балтии (стала дороже рассылка).

Предлагаем воспользоваться заготовленным нами бланком почтового перевода, который можно отправить из любого отделения связи.

Подписной комплект будет включать в себя два номера журнала «Пульмонология» и два приложения к нему.

Об условиях подписки на II полугодие 1993 года будет сообщено дополнительно.

С уважением, редакция журнала «Пульмонология»