



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Данилова МП ЛД 603-1



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Цефалоспорины - один из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям(3 поколения). Внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального и перорального применения, препараты с антисинегнойной активностью, препараты с антианаэробной активностью и препараты, имеющие одновременно антисинегнойную и антианаэробную активность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Способ введения	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Цефалотин Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол	Цефтаксим Цефтриаксон Цефтазидим* Цефоперазон* Цефоперазон + сульбактам**	Цефепим*
Пероральные	Цефалексин	Цефактор Цефуроксим	Цефиксим Цефтибутел	—

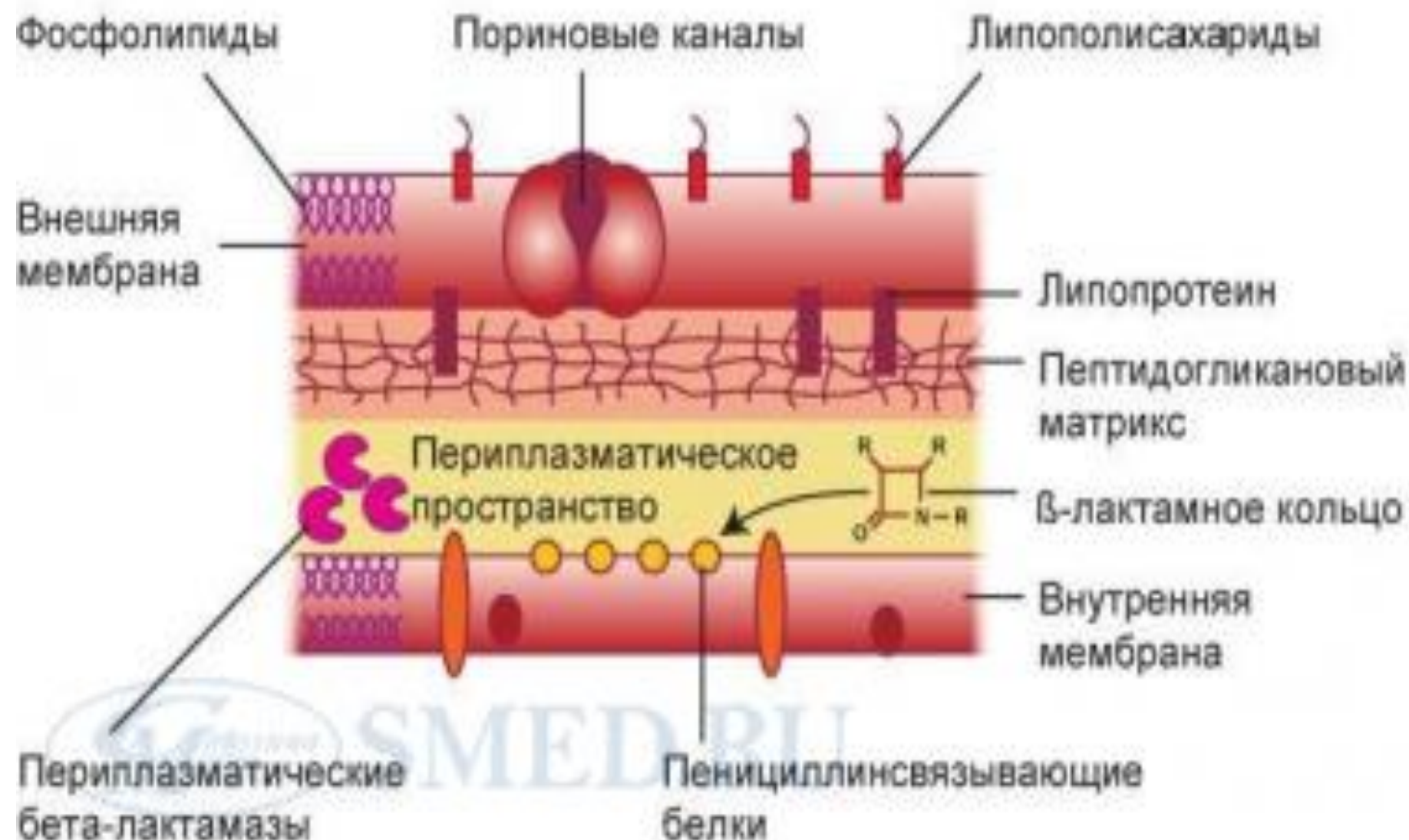
*Препараты с антисептической активностью.

**Комбинация цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом обладает антисептической и антианаэробной активностью.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

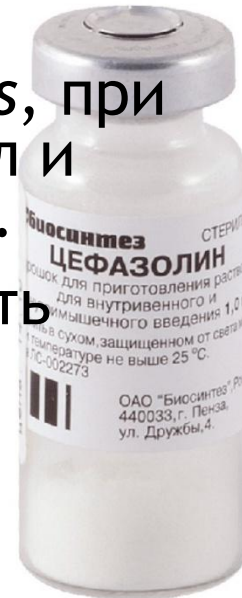
- Цефалоспорины проявляют бактерицидное действие. Механизм этого действия связан с повреждением клеточной мембраны бактерий (подавление синтеза пептидогликанового слоя), находящихся в стадии размножения, и высвобождением аутолитических ферментов, что приводит к их гибели.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

- Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных
- Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения.
- Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

- Цефалоспорины II поколения отличаются от цефалоспоринов I поколения более высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, шигелл, сальмонелл, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, клебсиелл), против *Streptococcus pneumoniae*, а по действию на стафилококки и стрептококки близки к цефалоспорином I поколения. Следует отметить, что пероральный цефалоспорин II поколения цефаклор менее активен против гемофил и пневмококков, чем цефуроксим. Несмотря на хорошую активность *in vitro*, цефалоспорины II поколения не применяются для лечения кишечных инфекций и менингита вследствие большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтриаксона).

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

Среди цефалоспоринов III поколения два препарата (цефоперазон и особенно цефтазидим) обладают клинически значимой антисинегнойной активностью. Однако по активности против стрептококков и пневмококков антисинегнойные цефалоспорины уступают цефуроксиму, цефотаксиму и цефтриаксону.

- ◉ Цефоперазон + сульбактам (комбинация антисинегнойного цефалоспорина III поколения цефоперазона с ингибитором В-лактамаз сульбактамом) отличается высокой активностью против В-лактамазопродуцирующих микроорганизмов: грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактера, *Bacteroides fragilis* и других неспорообразующих анаэробов.

- Пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим и цефтибутен) характеризуются более узким спектром активности, чем парентеральные препараты того же поколения. Это прежде всего касается активности против пенициллинрезистентных пневмококков и связано с относительно невысокой биодоступностью и меньшей степенью аффинности к пенициллинсвязывающим белкам у этих препаратов.



ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

- Цефалоспорины IV поколения (цефепим) активнее цефалоспоринов III поколения в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, особенно против энтеробактера, цитробактера, серрации и провиденции, продуцирующих хромосомные AmpC β -лактамазы; *Pseudomonas aeruginosa* и стафилококков. Цефалоспорины IV поколения по действию на пневмококки, другие стрептококки, анаэробы близки к цефалоспорином III поколения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи.
- Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуетс^я с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.
- Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.

- Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардимальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон.
- Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

- Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью. Период полувыведения большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- ◉ **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок.
- ◉ **Гематологические реакции:** положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.
- ◉ **ЦНС:** судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).
- ◉ **Печень:** повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестааз и псевдохолелитиаз.
- ◉ **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- ◉ **Местные реакции:** болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.
- ◉ **Другие:** кандидоз полости рта и влагалища.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ I ПОКОЛЕНИЯ

- Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.
- Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекции МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.
- Цефалексин:
- стрептококковый тонзиллофарингит (препарат второго ряда);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ II ПОКОЛЕНИЯ

- Цефуроксим:
- внебольничная пневмония, требующая госпитализации;
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- периоперационная профилактика в хирургии.
- Цефуроксим аксетил, цефаклор:
- инфекции ВДП и НДП (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.
- Цефуроксим и цефуроксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ III ПОКОЛЕНИЯ

- Цефотаксим, цефтриаксон
- Внебольничные инфекции:
- острая гонорея;
- ОСО (цефтриаксон).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:
- инфекции НДП;
- тяжелые формы инфекций МВП;
- тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- генерализованный сальмонеллез;
- менингит;
- сепсис.



- Цефтазидим, цефоперазон
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.
- Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).
- Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМП других групп.

- Цефиксим, цефтибутен
- Инфекции МВП: пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.
- Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).
- Цефоперазон/сульбактам
- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
- интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- сепсис.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ IV ПОКОЛЕНИЯ

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- сепсис.
- Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

- Не рекомендуется смешивать цефалоспорины с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе, необходимо соблюдать рекомендации производителя по использованию определенных растворителей. На всасывание пероральных цефалоспоринов в кишечнике могут влиять пища, одновременный прием антацидов.
- При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функций почек, повышается риск развития нефротоксичности.
- При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений. Цефоперазон обладает дисульфирамоподобным эффектом, поэтому недопустимо принимать алкоголь во время лечения этим препаратом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- При выраженной аллергии к любому препарату этой группы. Осторожность необходима при назначении их больным с нарушением функции печени и почек.

Примечание

- Аллергия. Перекрестная ко всем цефалоспорином. У 10% пациентов с аллергией на пенициллины может отмечаться аллергия и на цефалоспорины I поколения. Перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины II-III поколения наблюдается значительно реже (1-3%). Если в анамнезе имеются аллергические реакции немедленного типа (например, крапивница, анафилактический шок) на пенициллины, то цефалоспорины I поколения следует применять с осторожностью. Цефалоспорины других поколений более безопасны.
- Беременность. Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось.