

Современные цефалоспорины в клинической практике

М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, О.В. Селюк

Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

В кратком обзоре представлена современная классификация цефалоспоринов. Охарактеризован спектр действия поколений. Акцент сделан на цефалоспорины III поколения, выбор оптимального препарата в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: цефалоспорины, классификация, фармакодинамика, активность, показания.

Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антимикробных препаратов (АМП). Это большая группа β-лактамных антибиотиков, подразделяющаяся на четыре поколения в зависимости от их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Первым цефалоспорином, вошедшим в клиническую практику, был цефалоридин, который начали применять с начала 60-х годов прошлого века. Но история открытия данной группы препаратов начинается с 40-х годов прошлого столетия, когда итальянский ученый Джузеппе Бротзу предположил, что очищение сточных вод Сардинии может происходить за счет особых микроорганизмов. Ему удалось выделить гриб *Cephalosporium acremonium*, обладавший выраженной антибактериальной активностью. Он заметил, что культура *Cephalosporium acremonium* эффективно уничтожает *Salmonella typhi*, которая имела активный фермент β-лактамазу. Впоследствии удалось выделить бактерицидную субстанцию из продуктов обмена веществ этого гриба и началось детальное изучение его свойств. Следующим этапом было выделение цефалоспорина C исследователями из Оксфордского университета, который стал исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспороновой кислоты – структурной основы цефалоспоринов. А первый антибиотик из группы цефалоспоринов – цефалотин был получен Эли Лилли в 1964 году.

И с тех пор цефалоспорины являются неотъемлемыми средствами антибактериальной терапии основных возбудителей. Широкое применение цефалоспоринов определяется их широким спектром действия, а также особенностью их фармакокинетики и фармакодинамики. Для цефалоспоринов характерно быстрое бактерицидное действие, отличные фармакокинетические характеристики, низкая токсичность, высокая степень безопасности и хорошая сочетаемость с другими антибактериальными препаратами.

Первые три поколения представлены препаратами как для парентерального, так и перорального применения.

Все цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий [1].

Первые цефалоспорины характеризовались высокой активностью преимущественно в отношении грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков, пневмококков). Но активность в отношении грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *P. mirabilis*) была низкой, поскольку препараты легко разрушались под действием β-лактамаз грамотрицательных бактерий [2].

Это и определило необходимость в середине 60-х годов прошлого века создавать другие цефалоспорины с направленным

действием на грамотрицательную флору. Так, в 70-е годы прошлого столетия в клинической практике появились цефалоспорины II поколения, а в 80-е годы – препараты III поколения. В конце 80-х годов были синтезированы препараты IV поколения. Отличительной чертой препаратов этого поколения является активность в отношении тех штаммов *Enterobacteriaceae*, которые устойчивы к препаратам III поколения.

Классификация цефалоспоринов в зависимости от спектра антимикробной активности представлена в таблице [1].

Особенностью препаратов I–III поколений является тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором снижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов [1].

Цефалоспорины I поколения обладают высокой активностью против грамположительных кокков и некоторых грамотрицательных бактерий – *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus*. Они устойчивы к действию пенициллиназы стафилококков, но разрушаются β-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов.

Цефалоспорины II поколения имеют более широкий спектр действия, активны в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, выделяющих β-лактамазы. Их используют в качестве средств первого ряда при внегоспитальной пневмонии у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями.

Цефалоспорины III поколения преимущественно проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий и некоторых анаэробов. Поэтому их рассматривают в качестве средств первого ряда при госпитальных пневмониях и пневмониях на фоне иммунодефицитов.

Цефалоспорины IV поколения проявляют высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов, активность в отношении таких микроорганизмов, как *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Serratia* spp., *M. morgani*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*.

Цефалоспорины хорошо распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени,

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные			
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим
		Цефтриаксон	
		Цефтазидим	
		Цефоперазон /сульбактам	
Пероральные			
Цефалексин	Цефуроксим аксетил	Цефиксим	
Цефадроксил	Цефаклор	Цефтибутен	

мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Но способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и создавать терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения, среди которых лидером в отношении проникновения через ГЭБ является цефтазидим. Это свойство делает цефтазидим оптимальным препаратом в лечении менингита.

В целом, цефалоспорины III поколения характеризуются следующими признаками:

- выраженной антибактериальной активностью против энтеробактерий, включая мультирезистентные проблемные микроорганизмы (*Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*), расширенным спектром действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa* и *Citrobacter freundii*;
- более сильным антибактериальным действием на грамотрицательные микроорганизмы, но при этом с более слабой активностью в отношении грамположительных кокков [3].

Наряду с общими чертами, характерными для всех цефалоспоринов III поколения, представители данного класса имеют и ряд особенностей.

Цефотаксим и цефтриаксон практически идентичны по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., активны в отношении *S. aureus*, кроме метициллин-резистентного стафилококка (MRSA). Коринебактерии (кроме *C. jeikeium*), как правило, также чувствительны к данным препаратам.

Но необходимо помнить, что энтерококки, *L. monocytogenes*, *V. anthracis* и *V. cereus* – устойчивы к действию цефтриаксона. Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости [2].

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы широкого спектра.

Но все же лидером цефалоспоринов III поколения является цефтазидим. Помимо сходного с цефтриаксоном спектром действия, цефтазидим значительно превосходит данный препарат в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих микроорганизмов.

По уровню природной активности в отношении *P. aeruginosa* цефалоспорины располагаются в следующем порядке: цефтазидим → цефепим → цефоперазон [4].

Именно благодаря своим уникальным свойствам цефтазидим (Трофиз) является основным препаратом для лечения псевдомонадных инфекций или заболеваний с высоким риском наличия *P. aeruginosa* [2].

Цефтазидим (Трофиз) проявляет высокую активность относительно широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий. Препарат устойчив к действию большинства β-лактамаз. Цефтазидим (Трофиз) также проявляет активность против таких грамотрицательных микроорганизмов, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp. (включая *Pseudomonas pseudomallei*), *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (*Proteus morganii*), *Proteus rettgeri*, *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (включая ампициллин-ре-

зистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae* (включая ампициллин-резистентные штаммы). Среди грамположительных возбудителей цефтазидим (Трофиз) активен в отношении *Staphylococcus aureus* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, чувствительные к метициллину), *Micrococcus* spp., *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитические стрептококки группы А), *Streptococcus* группы В (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus* spp. (исключая *Streptococcus faecalis*). Также цефтазидим (Трофиз) характеризуется широким спектром действия в отношении анаэробных возбудителей – *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. (многие штаммы *Bacteroides fragilis* обладают резистентностью) [2].

При назначении антимикробных препаратов необходимо учитывать не только эффективность данного препарата, но и наличие побочных эффектов.

При применении цефалоспоринов могут возникать такие аллергические реакции, как крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. В редких случаях также возможно развитие гематологических реакций. Так, цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям. Кроме гематологических реакций прием цефоперазона может привести к повышению активности трансаминаз. Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаза и псевдохолелитиаз.

Таким образом, цефтазидим (Трофиз) – высокоэффективный антимикробный препарат с хорошей переносимостью. Цефтазидим (Трофиз), благодаря своей прекрасной переносимости широко применяют как в педиатрической практике, так и у пациентов преклонного возраста. Учитывая подтвержденную эффективность, цефтазидим (Трофиз) применяют как при моно-, так и при микст-инфекциях. Препарат рекомендован даже в случаях тяжелых инфекций в отделении интенсивной терапии. Цефтазидим (Трофиз) не теряет свою активность и у пациентов со сниженным иммунитетом. На сегодня препарат с успехом широко применяют при инфекциях как верхних, так и нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, инфекциях желчевыводящих путей и брюшной полости, инфекциях, связанных с гемональным диализом [1].

Таким образом, цефтазидим (Трофиз) – препарат, обеспечивающий эффективное лечение как амбулаторных, так и стационарных пациентов, включая больных, находящихся в ОРИТ, при хорошей переносимости проводимой терапии.

Сучасні цефалоспори́ни в клінічній практиці М.М. Селюк, М.М. Казачок, О.В. Селюк

У короткому огляді представлена сучасна класифікація цефалоспори́нів. Охарактеризовано спектр дії поколінь. Акцент зроблено на цефалоспори́нах III покоління, вибір оптимального препарату залежно від клінічної ситуації.

Ключові слова: *цефалоспори́ни, класифікація, фармакодинаміка, активність, свідчення.*

Modern cephalosporins in clinical practice M.N. Selyuk, N.N. Kazachok, O.V. Selyuk

In a brief review of the characteristic of the art classification cephalosporins. Described the action spectrum generations. Emphasis on the third-generation cephalosporins, selection of optimal drug, depending on the clinical situation.

Key words *cephalosporins, classification, pharmacodynamics, activity, indications.*

Сведения об авторах

Селюк Марьяна Николаевна – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13а; тел.: (044) 243-15-24.

Козачок Николай Николаевич – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13а; тел.: (044) 243-15-24.

Селюк Ольга Викторовна – Украинская военно-медицинская академия, 03049, г. Киев, ул. Курская, 13а; тел.: (044) 243-15-24.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Цефалоспорины: спектр активности, направления клинического применения // Российские медицинские вестники, № 3, том II, 1997.

2. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, www.antibiotic.ru
3. Черний В.И., Колесников А.Н., Куз-

нецова И.В. и соавт. Характеристика основных групп антибактериальных препаратов, применяемых в медицине критических состояний // Газета «Новости медицины и фармации» Ан-

тимикробная терапия (343), 2010 (тематический номер).

4. Харченко Л.А. Цефтазидим в клинике интенсивной терапии // Медицина неотложных состояний, 5 (18), 2008.

Статья поступила в редакцию 26.03.2013

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. **Каждый автор должен указать свои данные** (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. **УДК** и фамилия автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. **Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.**
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательнее было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статью.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua