

Содержание

- Введение
- Химическая структура цефалоспоринов
- Механизм действия цефалоспоринов
- Механизмы формирования резистентности к цефалоспорином
- Классификация цефалоспоринов
- Фармакология цефалоспоринов
- Цефалоспорины 1-го поколения
- Цефалоспорины 2-го поколения
- Цефалоспорины 3-го поколения
- Цефалоспорины 4-го поколения
- Побочные эффекты цефалоспоринов
- Список используемой литературы

Введение

Создание и внедрение в клиническую практику антибиотиков класса цефалоспоринов явилось, безусловно, одним из важнейших событий в истории химиотерапии бактериальных инфекций. В настоящее время, очевидно, что по ряду важнейших параметров: спектру антибактериального действия, фармакокинетике, безопасности и др., цефалоспорины превосходят антибиотики многих других классов, чем и объясняется их статус антибактериальных средств, наиболее широко применяемых во многих странах мира.

Рождение цефалоспоринов справедливо связывают с работами G.Brotzu, предположившего в начале 40-х годов, что периодическое самоочищение сточных вод в Сардинии обусловлено ингибирующей активностью особых микроорганизмов. В 1945 г. ему удалось выделить гриб *Cephalosporium acremonium* (в настоящее время именуемый *Acremonium chrysogenum*), обладавший выраженной антибактериальной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Следующим этапом (с 1955 по 1962 г.) явилось детальное изучение *C. acremonium* рабочими группами H.Florey и E.P.Abraham. Из продуктов обмена веществ этого гриба удалось выделить бактерицидную субстанцию - цефалоспорин C, ставшую исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспориновой кислоты - структурной основы цефалоспоринов.

В 1962 г. в клиническую практику был введен первый антибиотик класса цефалоспоринов - цефалоридин, однако широкое клиническое применение цефалоспоринов началось только в конце 70-х годов. В настоящее время насчитывается более 50 цефалоспоринов (рис. 1), поэтому нет ничего удивительного в том, что врач испытывает немалые затруднения при выборе нужного препарата в соответствии с показаниями. В связи с этим целью настоящей лекции является объективная оценка возможностей цефалоспоринов в современной клинической практике.

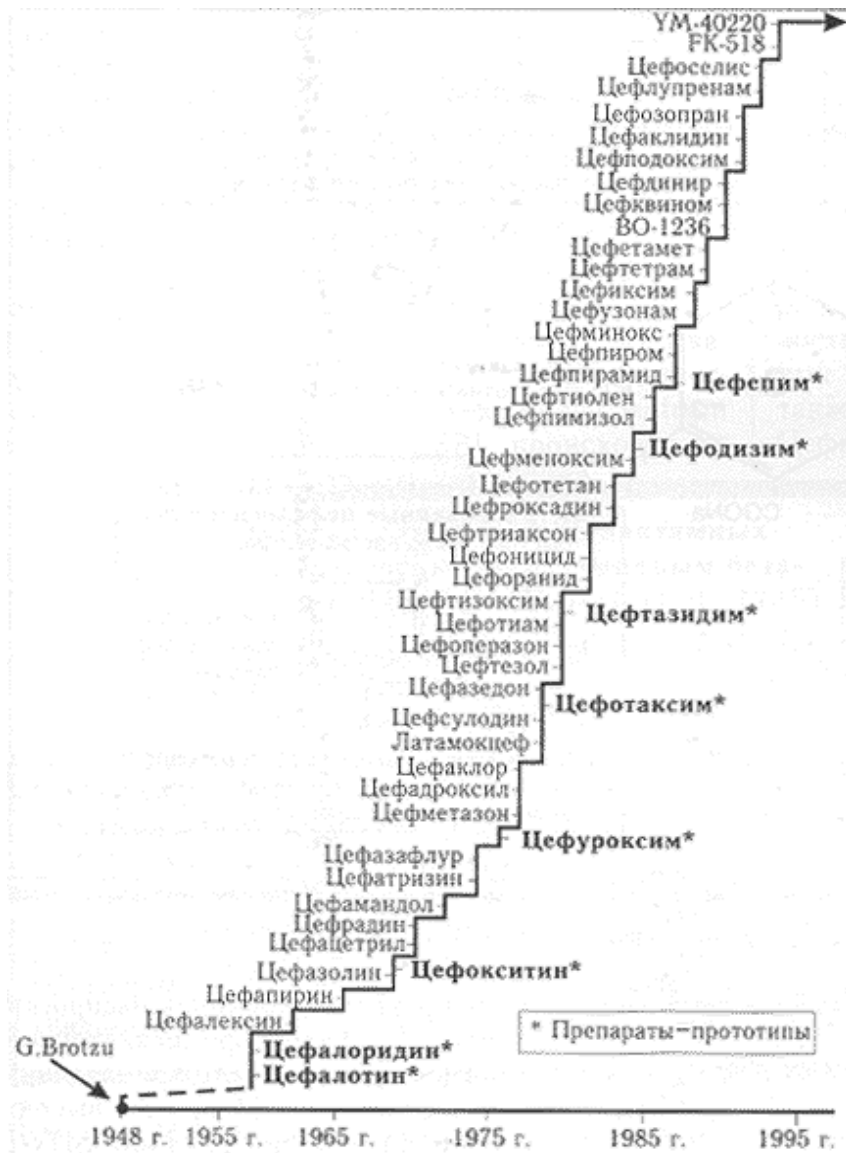


Рис.1. "Древо" цефалоспоринов (по Periti, 1996)

Химическая структура цефалоспоринов

Цефалоспорины представляют собой бициклические соединения, состоящие из бета-лактамного и дигидротиазинового колец. Оба кольца и составляют 7-аминоцефалоспоровую кислоту (7-АЦК) - общее ядро молекулы цефалоспоринов. При этом модификация химической структуры 7-АЦК сопровождается существенными изменениями свойств (антибактериальной активности, параметров фармакокинетики и пр.) соответствующего соединения (рис. 2).

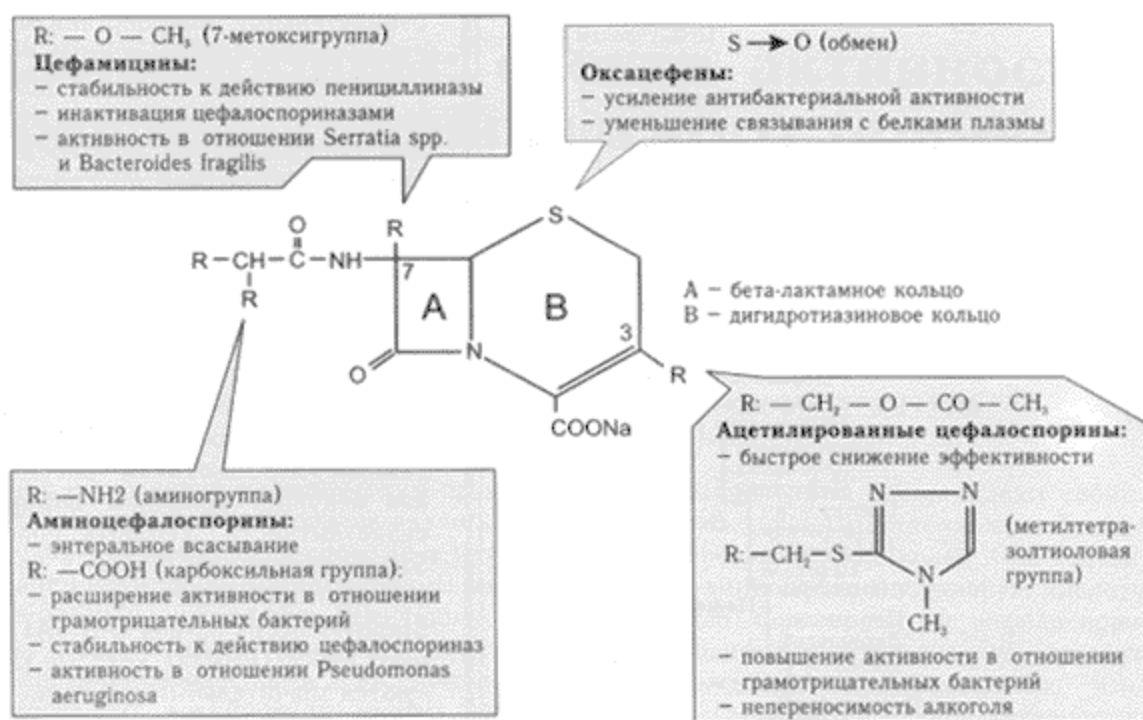


Рис.2. Цефалоспорины: связь между химической структурой и эффектом
(по W.Graninger, 1994)

Механизм действия цефалоспоринов

Антибактериальная активность цефалоспоринов, как и других бета-лактамных антибиотиков, по крайней мере частично, обусловлена торможением синтеза пептидогликана - структурной основы микробной стенки. Пептидогликаны представляют собой длинные полисахаридные цепи со своеобразной сетчатой пространственной конформацией, в которых чередуются остатки N-ацетилглюкозамина (NAG) и N-ацетилмураминовой кислоты (NAM). NAG- и NAM-пентапептидные остатки пептидогликанов синтезируются в цитоплазме микробной клетки и транспортируются через цитоплазматическую мембрану. Далее эти остатки встраиваются в существующую пептидогликанную сеть (в процессе роста и деления

клетки) с участием различных энзимов - транспептидаз, карбоксипептидаз, эндопептидаз. Собственно эти энзимы, находящиеся в цитоплазматической мембране, являются местом реализации антибактериальной активности (мишенями) бета-лактамовых антибиотиков, в том числе цефалоспоринов; они получили название "пенициллинсвязывающие белки" (penicillin-binding proteins - PBP). В результате образования "длительной" ковалентной связи бета-лактамового антибиотика и PBP последние инактивируются. При этом эффект назначаемого бета-лактамового антибиотика зависит от того, какие PBP инактивируются и какую роль они играют в синтезе пептидогликана и выживании микробной клетки. Важно также подчеркнуть, что бактерицидный эффект цефалоспоринов реализуется только в процессе роста и размножения микроорганизмов, тогда как "покоящиеся" клетки неустойчивы для действия антибиотиков.

Механизмы формирования резистентности к цефалоспорином

Устойчивость микроорганизмов к действию цефалоспоринов может быть связана с одним из следующих механизмов: а) видоизменением (модификация) РВР со снижением аффинности (сродства) к ним цефалоспоринов; б) гидролизной инактивацией антибиотика (бета-лактамазами); в) нарушением проницаемости внешних структур микробной клетки для антибиотика и затруднением его связывания с "мишенью" - РВР.

У грамположительных микроорганизмов цитоплазматическая мембрана относительно порозна и непосредственно прилежит к пептидогликанному матриксу, с связи с чем цефалоспорины достаточно легко достигают РВР. В противоположность этому, наружная мембрана грамотрицательных микроорганизмов имеет существенно более сложную "конструкцию": состоит из липидов, полисахаридов и белков, что является препятствием для проникновения цефалоспоринов в периплазматическое пространство микробной клетки (рис. 3). Цефалоспорины "проходят" сквозь наружную мембрану микробной клетки через так называемые пориновые каналы. В связи с этим, очевидно, уменьшение проницаемости пориновых каналов может привести к формированию антибиотикорезистентности.

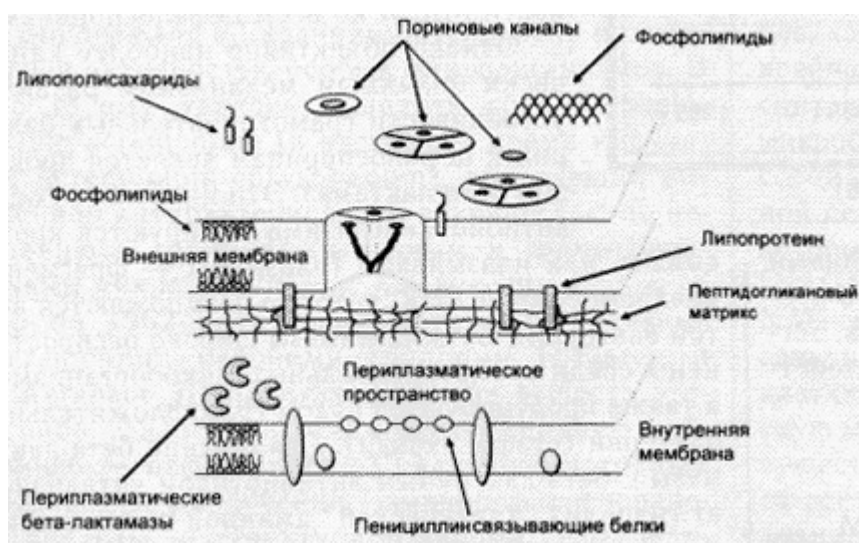


Рис.3. Схема строения бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов (по Р.А. James, 1996)

Снижение сродства РВР к бета-лактамам рассматривают как ведущий механизм формирования резистентности *Neisseria gonorrhoea* и *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину. Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) продуцируют РВР2 (РВР2а), которые характеризуются значительным снижением аффинности к пенициллиназрезистентным пенициллинам и цефалоспорином. Способность этих "новых" РВР2а к замещению эссенциальных РВР (с более высоким сродством к бета-лактамам) в конце концов, приводит к формированию устойчивости MRSA ко всем цефалоспорином.

Однако объективно наиболее клинически значимым механизмом развития устойчивости грамотрицательных бактерий к цефалоспорином является продукция бета-лактамаз. Эти инактивирующие антибиотики энзимы кодируются хромосомами или плазмидами (плазмиды - фрагменты внехромосомной ДНК, которые размножаются внутри бактерий). Бета-лактамазы широко распространены среди грамотрицательных микроорганизмов, а также продуцируются рядом грамположительных бактерий (стафилококки). Связывание бета-лактамазы с бета-лактамым антибиотиком катализирует гидролиз "критической" аминной связи лактамного кольца, что и приводит к инактивации антибиотика.

Грамположительные микроорганизмы высвобождают бета-лактамазы непосредственно в окружающее их внеклеточное пространство. При этом известно, что большинство цефалоспоринов (за исключением, пожалуй, цефалоридина) достаточно устойчиво к гидролизующему действию стафилококковой бета-лактамазы. В связи с этим антистафилококковая активность цефалоспоринов зависит главным образом от их сродства к эссенциальным стафилококковым РВР. Так, например, цефамицины и цефтазидим, являясь достаточно бета-лактамазостабильными, демонстрируют низкую антистафилококковую активность вследствие низкого сродства к РВР *S.aureus*.

Бета-лактамазная резистентность грамотрицательных бактерий к цефалоспорином имеет более сложный характер. У этих микроорганизмов бета-лактамазы "заключены" в периплазматическом пространстве. Важно подчеркнуть, что повышение продукции бета-лактамаз или новообразование энзимов с повышенным сродством к антибиотику является основной причиной

распространения цефалоспоринрезистентных штаммов среди грамотрицательных микроорганизмов. При этом высокий уровень продукции TEM-I или SHV-I* (Чаще всего в названиях бета-лактамаз учитываются основные субстраты-антибиотики, фамилии исследователей или пациентов. Так, например, термин "TEM" стали использовать для обозначения плазмидных энзимов, первоначально выделенных из микроорганизмов у больного Temorina, а SHV - англоязычная аббревиатура термина "сульфгидрильная вариабельность"), двух наиболее часто встречающихся плазмидассоциируемых бета-лактамаз бактерий семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), ассоциируется с формированием резистентности не только к пенициллинам - ингибиторам бета-лактамаз, но и к цефалотину, цефамандолу, цефоперазону.

Отдельные представители семейства Enterobacteriaceae (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp.), а также *Pseudomonas aeruginosa* демонстрируют способность к продукции "индуцибельных" хромосомных цефалоспоринов, характеризующихся высоким сродством к цефамицинам и цефалоспоринов 3-го поколения. Индукция или стабильное "дерепрессирование" этих хромосомных бета-лактамаз в период "давления" (применения) цефамицинов или цефалоспоринов 3-го поколения в итоге приведет к формированию резистентности ко всем доступным цефалоспоринов. Распространение данной формы резистентности увеличивается в случаях лечения инфекций, прежде всего вызываемых *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*, цефалоспоринов широкого спектра действия.

В последнее время были открыты и так называемые бета-лактамазы расширенного спектра действия, кодируемые плазмидами (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL). ESBL происходят из TEM-1, TEM-2 или SHV-1 вследствие точечной мутации в активном центре энзимов и продуцируются преимущественно *Klebsiella pneumoniae*. Продукция ESBL ассоциируется с высоким уровнем резистентности к азтреонаму и цефалоспоринов 3-го поколения - цефтазидиму и др. (табл. 1).

Таблица 1. Чувствительность бета-лактамных антибиотиков к плазмидным бета-лактамазам (по K.Bush et al., 1995)

Препарат	Отношение к действию ферментов	
	широкого спектра (TEM-1,2, SHV-1)	расширенного спектра (TEM3-27, SHV2-5)
Пенициллины	Разрушаются	Разрушаются
Цефалоспорины	Разрушаются	Разрушаются
1-го поколения	Стабильны	Разрушаются
2-го поколения	Стабильны	Разрушаются
3-го поколения	Стабильны	Разрушаются
Цефтриаксон	Стабилен	Частично стабилен
Карбапенемы	Стабильны	Стабильны

Устойчивость цефалоспоринов 4-го поколения к действию бета-лактамаз еще предстоит оценить.

Таким образом, цефалоспорины, потенциально активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов, должны первоначально пройти сквозь наружную стенку, избежать гидролизной деградации в периплазматическом пространстве под влиянием бета-лактамаз и далее связаться с РВР на внутренней мембране микробной клетки.

Классификация цефалоспоринов

Наиболее удачной является классификация цефалоспоринов, в которой учтен спектр антимикробной активности препаратов (табл. 2). При этом в каждом поколении (генерации) цефалоспоринов выделяют препарат-прототип, свойства которого используют при создании новых соединений: 1-е поколение - цефазолин, 2-е - цефуроксим, 3-е - цефотаксим, 4-е - цефепим.

Таблица 2. Сравнительная характеристика антимикробной активности цефалоспоринов (по P.Periti, 1996)

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	грамотриц ательных	грамположи тельных
1-е	++++	+
2-е	+++	++
3-е	+	+++
4-е	++	++++

Цефалоспорины 1-го поколения характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия, преимущественно в отношении грамположительных кокков. Цефалоспорины 2-го поколения демонстрируют переменную активность в отношении грамположительных кокков и более выраженное действие против грамотрицательных бактерий. Несмотря на относительно высокую активность цефамицинов в отношении грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, их также относят к цефалоспорином 2-го поколения. Цефалоспорины, оказывающие выраженное бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, объединены в рубрику цефалоспоринов 3-го поколения; часть из них характеризуется ограниченной активностью в отношении грамположительных кокков, особенно метициллинчувствительных штаммов *S.aureus*. К этому же поколению отнесен и цефсулазин, хотя клиническое значение этого препарата состоит в том, что он активен преимущественно против *P.aeruginosa*.

Цефепим и цефпиром (4-е поколение цефалоспоринов) демонстрируют наиболее широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии (большинство представителей семейства Enterobacteriaceae, *P.aeruginosa*).

Фармакология цефалоспоринов

Основные фармакологические свойства цефалоспоринов представлены в табл. 3. Ряд препаратов (цефалексин, цефуроксим и др.) способен абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте. Цефалоспорины для парентального введения могут быть назначены как внутривенно, так и внутримышечно (цефалотин показан только для внутривенного введения). При этом необходимо отметить, что внутримышечное введение большинства цефалоспоринов очень болезненное, в связи с чем в качестве растворителя рекомендуют использовать лидокаин.

Таблица 3. Фармакинетика цефалоспоринов

Препарат	Средние терапевтические дозы	Период полувыведения, ч	Концентрация в цереброспинальной жидкости, мг/л	Связывание с белками плазмы, %	Путь выведения
1-го поколения					
цефазолин (кефзол)	1 г каждые 8 ч	1,8		80	Почки
цефалотин (кефлин)	1-2 г каждые 4-6 ч	0,6		71	Почки
цефалексин (палитрекс)	0,5 -1г каждые 6 ч	0,9		10	Почки
2-го поколения					
цефамандол	1-2 г каждые 4-6 ч	0,8		75	Почки
цефаклор (альфацет)	0,25-0,5 г каждые 8 ч	0,8		25	Почки

цефуроксим аксетил (зиннат)	0,25-05 г каждые 12 ч	1,3		35	Почки
3-го поколения					
цефотаксим (клафоран)	2 г каждые 6-8 ч	1,0	5,6-44	35	Почки
цефтазидим (фортум)	2 г каждые 8 ч	1,8	0,5-30	17	Почки
цефтриаксон (роцефин)	1-2 г каждые 12 ч	8,0	1,2-39	83-96	Почки-50% Желчь-40%

Цефалоспорины легко проникают в различные ткани и среды организма, включая легкие, органы малого таза, перикард, брюшину, плевру, синовиальные оболочки. С терапевтических позиций большое значение имеет способность ряда цефалоспоринов (цефтриаксон, цефутоксим, цефтазидим, цефотаксим) проникать в цереброспинальную жидкость.

Большинство цефалоспоринов выводятся почками; при этом в моче создаются концентрации этих препаратов, во много раз превышающие минимально ингибирующие для большинства актуальных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Вследствие этого в лечении последних можно с успехом использовать среднетерапевтические дозы цефалоспоринов, но при снижении клубочковой фильтрации необходима соответствующая коррекция вводимой дозы антибиотика. Исключением из этого правила являются цефтриаксон и цефоперазон, экскретируемые преимущественно с желчью. Эти препараты не удаляются при гемодиализе, поэтому при проведении этой процедуры не требуется дополнительного увеличения дозы антибиотика.

При заболеваниях печени, даже в отсутствие асцита и его влияния на распределение антибиотика, существенно нарушается фармакокинетика большинства цефалоспоринов.

В отличие от фторхинолонов и аминогликозидов цефалоспорины не оказывают дозозависимого бактерицидного действия. При приеме препаратов быстро достигается максимальная концентрация их в сыворотке крови с последующим снижением ее ниже минимальной ингибирующей: период полужизни большинства цефалоспоринов составляет 0,5-2 ч, и лишь у цефтриаксона достигает 8 ч. В связи с этим, а также с непостоянным и непродолжительным постантибиотическим эффектом необходимо строго придерживаться рекомендаций относительно кратности введения цефалоспоринов.

цефамезин)

\$- слабая

3. Цефапирин (цефрадил)

&- действие

Энтеральные

отсутствует

4. Цефалексин

Цефалотин (кефлин) - антибиотик, предназначенный для парентерального введения, который хорошо распределяется в различных тканях и средах организма, за исключением цереброспинальной жидкости. Цефалотин меньше других цефалоспоринов 1-го поколения подвержен гидролизу стафилококковыми бета-лактамазами, в связи с чем его считают оптимальным антибиотиком класса цефалоспоринов для лечения стафилококкового эндокардита и иных неменингеальных инфекций стафилококкового происхождения.

Цефазолин (кефзол) по спектру антимикробной активности близок к цефалотину (объективно последний более эффективен в отношении *E.coli* и *Klebsiella spp.*). Цефазолин более уязвим для деградирующего действия стафилококковых бета-лактамаз. Благодаря улучшенным фармакокинетическим показателям, позволяющим назначать препарат 3 раза в сутки, хорошей переносимости при внутривенном и внутримышечном введении цефазолин остается самым популярным цефалоспорином 1-го поколения для парентерального введения.

Цефалексин (кефлекс) - антибиотик, предназначенный для приема внутрь, обладающий способностью быстро абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови отмечается через 1 ч после приема 0,5 г его. Период полужизни цефалексина в сыворотке крови составляет около 50 мин. Более 90% препарата посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции выводятся с мочой в неизменном виде. Цефалексин легко проникает в интерстициальную и внутриглазную жидкости, слизистую оболочку и секрет околоносовых пазух, но плохо - в цереброспинальную жидкость.

Клиническое применение цефалоспоринов 1-го поколения.

Цефалоспорины 1-го поколения с успехом используют при лечении стафилококковых и стрептококковых (за исключением вызываемых энтерококками) инфекций. В общем виде это - инфекционные заболевания кожи и мягких тканей,

стрептококковый фарингит, внебольничная пневмония пневмококковой этиологии. Антибиотики этой группы неэффективны при заболеваниях, обусловленных *H.influenzae* и *M.catarrhalis* (синуситы, средний отит, обострения хронической обструктивной болезни легких). Цефалоспорины 1-го поколения дают выраженный эффект при лечении внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей, однако в подобной клинической ситуации предпочтение, как правило, отдают триметоприму (сульфаметоксазолу), прежде всего из-за его низкой стоимости.

С учетом особенностей спектра антимикробной активности (неуязвимость грамотрицательных микроорганизмов) и фармакокинетики (непроницаемость гематоэнцефалического барьера) Цефалоспорины 1-го поколения признают бесперспективными для применения в рамках эмпирической терапии нозокомиальных (госпитальных) инфекций и менингита.

Благодаря доказанной эффективности, относительно продолжительному периоду полувыведения и невысокой стоимости цефазолин достаточно широко используют в качестве профилактического средства при проведении "чистых" оперативных вмешательств: операций на сердце и сосудах, голове и шее (с предположительным повреждением слизистой оболочки ротоглотки), желудке и желчевыводящих путях, ортопедических операций, гистерэктомии. В то же время Цефалоспорины 1-го поколения не рекомендуется назначать при колоректальных операциях, аппендэктомии, в случае угрозы инфицирования метициллинрезистентными штаммами *S.aureus*.

Цефалоспорины 2-го поколения

Цефалоспорины 2-го поколения, обладающие известной активностью в отношении стафилококков и "неэнтерококковых" стрептококков, также оказывают отчетливое бактерицидное действие на *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.meningitidis* и *N.gonorrhoeae*. Отдельные препараты этой группы активны (*in vitro*) против представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Рассматривая Цефалоспорины 2-го поколения, целесообразно выделять истинные Цефалоспорины и цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол). Последние в отличие от истинных цефалоспоринов недостаточно активны в отношении стафилококков и стрептококков, но высокоэффективны против

некоторых микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, Bacteroides spp. и особенно V.fragilis (табл. 5).

Таблица 5. Антимикробная активность цефалоспоринов 2-го поколения

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Грамположительные микроорганизмы									
St. aureus	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	\$\$	\$\$	\$\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
Streptococci	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$
Enterococci	&	&	&	&	&	&	&	&	&
Грамотрицательные микроорганизмы									
Haemophilus influenzae	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
			\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$
E.coli	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$
Klebsiella ssp.	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$
Serratia marcescens	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	&
									&
Proteus mirabilis	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$
	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$	\$\$
Pseudomonas aeruginosa	&	&	&	&	&	&	&	&	&
Анаэробы									
Clostridii	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	&
	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$		&
Bacteroides fragilis	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	&
					\$	\$	\$		&

Примечание:

Парентеральные:	\$\$\$ - очень
1. Цефамандол	хорошая
2. Цефоранид	\$\$- хорошая
3. Цефоницид (моноцид)	\$- слабая
4. Цефуроксим (зиноцеф, кетоцеф)	&- действие отсутствует
5. Цефокситин	
6. Цефотетам	
7. Цефметазол	
Энтеральные	
8. Цефаклор (альфацет, цеклор)	
9. Цефуроксим аксетил (зиннат, цефтин)	

Цефамандол (мандол) пригоден для парентерального введения. Он содержит метилтиотетразольную группу, поэтому токсичен. Цефамандол высокоактивен в отношении *S.aureus*, но подвергается гидролизной деградации под воздействием TEM-1, продуцируемой *H.influenzae*.

Цефуроксим (зинацеф) резистентен к действию бета-лактамаз *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter freundii*). Уступая цефалоспорином 1-го поколения в выраженности бактерицидного действия на *S.aureus*, цефуроксим более активен в отношении *S.pneumoniae* и *S.pyogenes*. Это единственный представитель цефалоспоринов 2-го поколения, проникающий в цереброспинальную жидкость. Однако, согласно результатам сравнительных исследований эффективности цефуроксима и цефтриаксона (цефалоспорин 3-го поколения) при лечении менингита у детей, при применении цефуроксима отмечались более длительный период бактериологического выздоровления и более высокая частота побочных реакций.

Цефаклор (цеклор) предназначен для приема внутрь, его фармакокинетические характеристики аналогичны таковым цефалексина. В отличие от последнего цефаклор высокоэффективен в отношении *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*. Препарат разрушается под действием бета-лактамаз, продуцируемых отдельными штаммами *H.influenzae* и *M.catarrhalis* (TEM-1 и Vgo-1 соответственно).

Таблица 5. Антимикробная активность цефалоспоринов 2-го поколения

Клиническое применение цефалоспоринов 2-го поколения. В связи с выраженной активностью цефуроксима в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы, а также *S.pneumoniae* оправдано назначение препарата при внебольничной пневмонии. Цефуроксим может быть использован также при лечении осложненных синуситов, инфекционных заболеваний мягких тканей, неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Препарат эффективен при лечении менингита, вызываемого *H.influenzae*, *N.meningitidis* и *S.pneumoniae*. Однако, учитывая тот факт, что цефалоспорины 3-го поколения легче проникают в цереброспинальную жидкость и проявляют более высокую антибактериальную активность в отношении потенциальных возбудителей менингита, их считают препаратами выбора в данной клинической ситуации.

Хотя спектр действия цефамандола близок к таковому цефуроксима, из-за неудовлетворительных показателей фармакокинетики, низкой активности в отношении *H.influenzae* и токсичности препарат редко применяют в клинической практике.

Цефамандол и цефуроксим нецелесообразно назначать в рамках эмпирической терапии нозокомиальной пневмонии или других госпитальных инфекций, чаще всего связываемых с *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Proteus spp.*, *P.aeruginosa*. У этих микроорганизмов очень быстро вырабатывается резистентность к цефалоспорином 2-го поколения вследствие индуцибельной продукции хромосомных бета-лактамаз.

Цефокситин (мефоксин), цефотетан (цефотан) и цефметазол (цефметазон) зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты в лечении интраабдоминальных инфекций, гинекологических заболеваний, смешанных

аэробно-анаэробных инфекций мягких тканей, гнойных осложнений сахарного диабета. Эти состояния чаще всего ассоциируются с грамотрицательными факультативными микроорганизмами и анаэробами, прежде всего *V.fragilis*. Однако в последние годы появились сообщения о распространении резистентных к цефамициновым антибиотикам штаммов *V.fragilis* (около 15%). В связи с этим при развитии угрожающих жизни инфекционных осложнений, обусловленных *V.fragilis*, лечение цефокситином и другими цефалоспоридами может быть начато только после определения чувствительности к ним возбудителя. В случаях выделения резистентных к цефамициновым антибиотикам штаммов *V.fragilis* предпочтение отдают метронидазолу и карбапенемам (имипенем, циластатин).

Цефамициновые антибиотики не обладают высокой активностью против *S.aureus* и достаточно быстро инактивируются бета-лактамазами, продуцируемыми микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*. В связи с этим нецелесообразно применять данные препараты при лечении нозокомиальных инфекций. Подобно цефалоспоридам 1-го поколения цефамициновые антибиотики не показаны в качестве профилактического средства при проведении колоректальных операций и аппендэктомии.

Цефалоспорины 3-го поколения

С микробиологической точки зрения цефалоспорины 3-го поколения характеризуются следующими признаками.

А. Выраженная антибактериальная активность против энтеробактерий, включая мультирезистентные проблемные микроорганизмы (*Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*). Впрочем неоправданно широкое использование в последнее время "современных" цефалоспоринов, т.е. цефалоспоринов 3-го поколения, обусловило драматичное распространение грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы, и их "вклад" в инфекционную заболеваемость.

Б. Расширенный спектр действия в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая *P.aeruginosa* и *Citrobacter freundii*. При этом, однако, следует учитывать переменную чувствительность клинических изолятов к данным антибиотикам.

В. Более сильное антибактериального действие на грамотрицательные микроорганизмы у всех без исключения цефалоспоринов 3-го поколения по сравнению с цефалоспоридами 1-го и 2-го поколений "соседствует" с заметно более слабой активностью в отношении грамположительных кокков (стафилококков) (табл. 6).

Таблица 6. Антимикробная активность цефалоспоринов 3-го поколения

	1	2	3	4
Грамположительные микроорганизмы				
St. aureus	\$\$	\$\$	\$	\$
Streptococci	\$\$\$	\$\$\$	\$\$	\$
Enterococci	&	&	&	&
Грамотрицательные микроорганизмы				
Haemophilus influenzae	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$
E.coli	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$
Klebsiella ssp.	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$
Serratia marcescens	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$
Proteus mirabilis	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$
Pseudomonas aeruginosa	&	&	\$	\$\$\$
Анаэробы				
Clostridii	\$	\$	\$	\$
Bacteroides fragilis	&	&	&	&

Примечание:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------|
| | \$\$\$ - очень |
| 1. Цефотаксим | хорошая |
| 2. Цефтриаксон (роцефин, лонгацеф) | \$\$ - хорошая |
| 3. Цефоперазон (цефобид) | \$ - слабая |
| 4. Цефтазидим (фортум) | &- действие отсутствует |

Цефотаксим (клафоран) активен в отношении *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *Neisseria spp.*, умеренно активен в отношении *S.aureus*. Препарат высокоэффективен против *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, не продуцирующих бета-лактамазы (Bush 1). Цефотаксим не проявляет клинически значимой антипсевдомонадной активности (*P.aeruginosa*, несинегнойные псевдомонады).

Цефтриаксон (роцефин) характеризуется как самый активный цефалоспориин 3-го поколения в отношении некоторых микроорганизмов - *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*. Препарат обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками. В сравнении с большинством цефалоспоринов, период полувыведения которых, определяющий кратность введения, составляет 0,5-2 ч, у цефтриаксона этот показатель равняется 8 ч. В связи с этим препарат можно вводить один раз в сутки.

Одно из основных требований, предъявляемых к антибиотикам, которые используют при лечении менингита, - способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Если мягкая мозговая оболочка интактна, то концентрация цефтриаксона в цереброспинальной жидкости относительно невелика, однако при развитии менингита она значительно возрастает. Содержание лекарственного вещества в цереброспинальной жидкости при этом достигает 7-11% от его концентрации в сыворотке крови, что в 5-10 раз превосходит минимальную ингибирующую концентрацию для актуальных возбудителей гнойного менингита.

Далее перечислены цефалоспорины 3-го поколения с подчеркнутой активностью в отношении *P.aeruginosa*.

Цефоперазон (цефобид): около 50% клинических изолятов синегнойной палочки оказываются чувствительными к препарату. Цефоперазон проявляет меньшую в сравнении с цефотаксимом активность в отношении грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. Препарат активно связывается с белками плазмы, характеризуется относительно небольшим объемом распределения и, несмотря на достижение высокой концентрации в сыворотке крови, не проникает в цереброспинальную жидкость.

Цефтазидим (фортум) характеризуется низкой чувствительностью к большинству индуцибельных бета-лактамаз, обладает выраженной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. В сравнении с другими представителями цефалоспоринов 3-го поколения оказывает наименее выраженное бактерицидное действие на *V.fragilis* и стафилококки (15-25%).

Клиническое применение цефалоспоринов 3-го поколения. В настоящее время цефалоспорины 3-го поколения справедливо занимают одну из ключевых позиций в химиотерапии инфекционных заболеваний. Особое значение в клинической практике имеет высокая активность этих антибиотиков в отношении грамотрицательных микроорганизмов, часто резистентных к большинству других бета-лактамов. Поскольку эти микроорганизмы, прежде всего аэробные грамотрицательные палочки, в исключительно редких случаях являются возбудителями внебольничных инфекций, очевидно, что цефалоспорины 3-го поколения нецелесообразно назначать в данных клинических ситуациях. Эти препараты можно применять только в случаях тяжело протекающей внебольничной инфекции (с большой долей вероятности ассоциируемой с *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *K.pneumoniae* и др.).

Цефтриаксон и цефотаксим зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты при лечении нозокомиальных инфекций, вызываемых чувствительными к ним микроорганизмами (пневмония, раневая инфекция, осложненная инфекция мочевыводящих путей). Однако, если лечение нозокомиальной инфекции начинают эмпирически, т.е. в отсутствие микробиологического диагноза, то следует помнить о возможном участии в развитии инфекционного процесса резистентной к цефалоспоринам 3-го поколения микрофлоры (синегнойная палочка, метициллинрезистентные стафилококки - MRSA, энтерококки). В связи с этим при проведении инициальной эмпирической терапии тяжелой нозокомиальной инфекции, как правило, предполагается сочетанное назначение цефалоспоринов и аминогликозидов.

С широким и не всегда оправданным (особенно при внебольничной инфекции) применением цефалоспоринов 3-го поколения связана все увеличивающаяся частота

выявления клинических изолятов *Enterobacter* spp. (особенно, *E.coliaceae*), *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* и других микроорганизмов, резистентных к их действию. Это обстоятельство является дополнительным аргументом, подтверждающим необходимость использования комбинации антибиотиков при лечении тяжело протекающей нозокомиальной инфекции.

Цефтриаксон и цефотаксим зарекомендовали себя как наиболее эффективные antimicrobные средства лечения менингита, обусловленного *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*. При лечении менингита в педиатрической практике цефтриаксон по эффективности значительно превосходит ранее традиционно использовавшиеся с этой целью комбинации антибиотиков (ампициллин + хлорамфеникол или ампициллин + гентамицин). В настоящее время Цефтриаксон и цефотаксим рассматривают как средства эмпирической терапии менингита у детей и лиц пожилого возраста, а в случае выделения из цереброспинальной жидкости *H.influenzae* эти препараты становятся средствами выбора. Данные антибиотики также высокоэффективны при менингите, вызванном другими грамотрицательными палочками, за исключением *P.aeruginosa* (препарат выбора - цефтазидим) и *Enterobacter* spp. (препарат выбора - триметоприм /сульфаметоксазол). Цефтриаксон с успехом применяют и при лечении пневмококкового менингита (в случае резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину).

С учетом высокого бактерицидного потенциала цефтазидима в отношении синегнойной палочки за ним закреплен статус резервного препарата (назначение оправдано при доказанной инфекции, обусловленной *P.aeruginosa*, или подозрении на нее).

Цефалоспорины 3-го поколения часто назначают в рамках эмпирической терапии у лихорадящих больных с нейтропенией (как правило, это комбинация цефтазидима и аминогликозидов).

Благодаря широкому спектру антибактериальной активности цефалоспорины 3-го поколения применяют также при лечении ряда специфических инфекционных заболеваний. Так, например, в США ввиду возросшей резистентности *N.gonorrhoeae* к большинству антибиотиков цефтриаксон стал самым популярным препаратом, назначаемым больным с гонококковой инфекцией. Однократное введение

цефтриаксона - высокоэффективный метод лечения шанкроида. Препарат прекрасно зарекомендовал себя и при лечении болезни Лайма (кардита, артритов, неврологических расстройств).

Высокая бактерицидная активность цефтриаксона в отношении представителей семейства Streptococcaceae (исключая энтерококки) позволяет рассматривать его как альтернативу традиционных схем антибактериальной терапии стрептококкового эндокардита.

Цефалоспорины 3-го поколения нередко назначают больным острым неосложненным циститом или пиелонефритом, если предшествующая терапия триметопримом/сульфаметоксазолом или фторхинолонами оказалась неэффективной.

Цефалоспорины 4-го поколения

Как уже отмечалось, активное и не всегда оправданное применение цефалоспоринов 3-го поколения в химиотерапии инфекционных заболеваний привело к широкому распространению резистентных к их действию микроорганизмов - продуцентов бета-лактамаз (плазмидных и хромосомных), что повлекло за собой снижение эффективности антибиотикотерапии. На этом фоне и были созданы, а затем внедрены в клиническую практику цефалоспорины 4-го поколения. Помимо цефепима, в эту группу входят более 10 лекарственных препаратов, находящихся на разных стадиях изучения и внедрения, - цефпиром, цефклидин, цефквином, цефозоран и др.

В связи с плохим всасыванием в желудочно-кишечном тракте цефалоспорины 4-го поколения применяют только парентерально. Их фармакокинетические свойства характеризуются, как отличные: биодоступность после внутримышечного введения составляет 90%, антибиотики удерживаются в терапевтических концентрациях в сыворотке крови в течение 12 ч, что позволяет вводить их 2 раза в сутки.

Антибактериальная активность цефалоспоринов 4-го поколения наиболее полно изучена на примере цефепима. Так, в частности, препарат обладает высокой активностью против *Streptococcus spp.* Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) цефепима в отношении *S. pneumoniae* составляет 0,05 мг/л, т.е. сопоставима с

антипневмококковой активностью цефотаксима и превосходит таковую цефтазидима. Цефепим в сравнении с цефтазидимом более активен и в отношении пиогенного стрептококка.

Метициллинчувствительные штаммы *S.aureus* высокочувствительны к действию цефепима (МИК

2-4 мг/л). В то же время метициллинрезистентные изоляты золотистого стафилококка (MRSA) устойчивы к действию всех цефалоспоринов, и цефалоспорины 4-го поколения не являются исключением (МИК 16-128 мг/л).

Цефалоспорины 4-го поколения высокоактивны в отношении широкого круга представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Salmonella spp.*, *Providencia stuartii*). Так, при изучении большого числа клинических изолятов *K.pneumoniae*, выделенных в Европе, установлено, что активность цефепима (МИК 2 мг/л) существенно превосходит таковую цефалоспоринов 3-го поколения (МИК цефтазидима >64 мг/л, цефотаксима >32 мг/л). Резистентные к действию цефалоспоринов 3-го поколения *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter cloacae* высокочувствительны к цефепиму. С учетом того факта, что последние активно продуцируют хромосомную цефалоспориназу, высказывается предположение о меньшей подверженности ее действию цефалоспоринов 4-го поколения. Интересно отметить, что даже при имипенемзависимой продукции бета-лактамаз МИК цефепима в отношении "*E.cloacae* (а следовательно, и чувствительность микроорганизма к антибиотику) остается неизменной, тогда как МИК цефтазидима и цефотаксима возрастает в 3 раза и более.

Цефепим проявляет высокую активность и в отношении ряда редко выделяемых представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Yersinia enterocolitica*, *Providencia alcalifaciens*, *Citrobacter diversus* и др.).

Цефалоспорины 4-го поколения характеризуются как весьма активные и в отношении других грамотрицательных палочек и кокков. Активность цефепима против *P.aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophila* сопоставима с таковой цефтазидима.

Чрезвычайно высок бактерицидный потенциал этих антибиотиков и в отношении *H.influenzae*: диапазон МИК от 0,06 до 0,25 мг/л, что близко к эффекту цефтазидима и цефотаксима и в 4 раза превосходит активность имипенема. Весьма важным представляется то обстоятельство, что активность цефепима против гемофильной палочки не зависит от способности микроорганизма продуцировать бета-лактамазы: МИК для бета-лактамазопродуцирующих штаммов 0,12 мг/л, для бета-лактамазонегативных 0,25 мг/л. Очевидно, как следствие этого цефепим проявляет высокую активность в отношении ампициллинрезистентных штаммов *H.influenzae*.

Антибиотики 4-го поколения весьма активны против *N.meningitidis* (МИК 0,008 мг/л), *N.gonorrhoeae* (МИК 0,02 мг/л), а также нередко выделяемой у больных с нейтропенией *Aeromonas hydrophila*.

Если же говорить о "слабых местах" антибактериальной активности данного поколения цефалоспоринов, то это *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Клиническое применение цефалоспоринов 4-го поколения. Несмотря на то что цефалоспорины 4-го поколения недавно начали применять в клинической практике, уже накоплен значительный опыт их использования при лечении различных инфекционных заболеваний. В большинстве исследований по изучению клинической эффективности и безопасности данной группы антибиотиков (в частности, цефепима) препаратом сравнения являлся цефтазидим. Как правило, испытания проводили на контингентах госпитализированных пациентов с инфекционными заболеваниями, течение которых расценено как средней тяжести и тяжелое, оказавшихся резистентными к проводимому на догоспитальном этапе лечению антибактериальными препаратами различных групп.

Цефепим и цефтазидим оказались сопоставимыми по выраженности терапевтической и бактериологической эффективности при лечении инфекций нижних дыхательных путей. Данные выводы оказались отчасти неожиданными, поскольку, согласно результатам оценки антибактериальной активности *in vitro*, предполагалась более высокая чувствительность микроорганизмов, резистентных к цефалоспоринам 3-го поколения, к действию препаратов 4-го поколения. Кроме

того, не удалось продемонстрировать более высокую антипсевдомонадную активность цефепима в сравнении с цефалоспоринами 3-го поколения.

При применении цефепима в регионах, где распространены микроорганизмы, конститутивно резистентные к действию цефалоспоринов 2-3-го поколений, эффективность препарата оказалась сравнимой с таковой карбапенемов.

Близкие результаты получены и при лечении цефепимом больных с инфекциями мочевыводящих путей, кожи, костно-суставного аппарата, органов малого таза и брюшной полости. В то время как результаты несравнительных клинических испытаний подтверждали высокую эффективность цефепима, в сравнительных исследованиях не обнаружено существенных преимуществ препарата при сопоставлении его с цефалоспоринами других поколений.

Впрочем, несмотря на то, что с клинических позиций эффективность цефепима оказалась сравнимой с таковой цефтазидима, результаты фармакоэкономических исследований свидетельствовали об определенных преимуществах первого антибиотика. Учитывая то обстоятельство, что стоимость 1 г каждого из антибиотиков примерно одинакова, но кратность введения цефепима (2 раза в сутки) меньше таковой цефтазидима (3 раза в сутки), предпочтение отдают цефалоспорину 4-го поколения.

При эмпирическом назначении антибиотиков лихорадящим больным с нейтропенией цефепим продемонстрировал высокую эффективность независимо от дополнительного назначения гликопептидов (ванкомицина). Однако и в данной клинической ситуации не удалось подтвердить существенных преимуществ цефалоспорина 4-го поколения по сравнению с цефтазидимом или комбинацией "пиперациллин + гентамицин". Не обнаружено также значимых различий в выраженности терапевтической и бактериологической активности цефепима и цефтазидима у больных с бактериемией.

Таким образом, исследователи сталкиваются с определенными различиями в оценке активности цефалоспоринов 4-го поколения *in vitro* и *in vivo*. Проявляя высокую микробиологическую эффективность *in vitro* в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и характеризуясь устойчивостью к деградирующему действию наиболее

распространенных хромосомных и плазмидных бета-лактамаз, цефалоспорины 4-го поколения пока не смогли продемонстрировать существенных преимуществ в сравнении с цефтазидимом и другими цефалоспоридами 3-го поколения при применении в клинической практике. Очевидно, что проводимые и планируемые в ближайшем будущем масштабные многоцентровые сравнительные испытания позволят уточнить роль и место цефалоспоринов 4-го поколения в химиотерапии инфекционных заболеваний.

Побочные эффекты цефалоспоринов

Побочные эффекты цефалоспоринов во многом схожи с таковыми других бета-лактамных антибиотиков.

Прежде всего это реакции гиперчувствительности - высыпания на коже, бронхоспазм, транзиторная эозинофилия периферической крови и, крайне редко, анафилактический шок. Примечательно, что частота развития аллергических реакций на фоне приема пенициллинов выше, чем при назначении цефалоспоринов. Несмотря на близость химической структуры пенициллинов и цефалоспоринов, перекрестные аллергические реакции между антибиотиками этих групп, встречаются нечасто. Так, по данным ряда исследователей, развитие перекрестных реакций при лечении цефалоспоридами наблюдается у 5-10% больных, у которых возникают аллергические реакции на введение пенициллинов. Тем не менее рекомендуется соблюдать осторожность при назначении цефалоспоринов больным, у которых в анамнезе есть указания на развитие реакции гиперчувствительности немедленного типа к пенициллинам.

При внутривенном введении больших доз цефалоспоринов, особенно при повторных инъекциях, могут наблюдаться преходящая гипертермия, приступообразный кашель, миалгии.

Нефротоксичность относится к нечасто возникающим побочным эффектам цефалоспоринов и, как правило, связана с реакцией гиперчувствительности. Лишь при введении больших доз антибиотиков возможно прямое нефротоксическое действие.

В ряде случаев прием цефалоспоринов сопровождается минимально или умеренно выраженными признаками гепатотоксичности - транзиторным повышением активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

В современной литературе приводятся сообщения о нарушениях кроветворения при введении "новейших" цефалоспоринов; отдельные случаи кровоточивости связывают с подавлением цефалоспоридами роста микрофлоры, ответственной за выработку витамина К. К числу "гематологических" осложнений относят также субклинический гемолиз, манифестирующий положительной пробой Кумбса.

При приеме таблетированных форм цефалоспоринов возможны желудочно-кишечные расстройства, что объясняется подавлением роста анаэробных кокков, грамотрицательных анаэробов, энтеробактерий с "заместительным" размножением *Clostridium difficile*, *Candida spp.*, энтерококков у отдельных больных.

Список используемой литературы

1. А.И.Синопальников, О.В.Фесенко (Каф. терапии Военно-медицинского факультета при Российской медицинской академии последипломного образования, Москва).
2. ©Журнал "Российские медицинские вести", №3, том II, 1997