

# Антибактериальные препараты группы цефалоспоринов

**составитель:**  
**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

**Хабаровск, 2016**

**∅ Самое большое приключение,  
это пройти курс лечения и остаться в  
ЖИВЫХ.**

*Обыватель*

**При лечении стационарных больных  
удельный вес бета-лактамных  
антибиотиков в общем объеме  
антибактериальных препаратов  
превышает 80%.**

---

**По частоте применения  
цефалоспорины занимают ведущее  
положение среди бета-лактамов.**

# Цефалоспорины



# Цефалоспорины: 40 лет в медицине

---

Первые цефалоспорины: Цель:

∅ Цефалотин

∅ Цефалоридин

1962-1964

Преодоление устойчивости  
*S.aureus* к пеницилину

Задачи последующей модификации молекулы

Увеличение  $T_{1/2}$

Расширение  
спектра: Грам(-)

Пероральное  
применение

Цефазолин  
1973

Цефуроксим  
1980

Цефалексин  
1970

# Цефалоспорины: 40 лет в медицине

---

Цефуроксим

Цефалексин

Расширение спектра в отношении Грам(-)  
Стабильность к БЛШС (TEM-1, TEM-2, SHV-1)

Цефотаксим

Цефиксим

Анти-  
*P.aeruginosa*

Стабильность к БЛРС  
(TEM-3, SHV-2), AmpC

Цефтазидим

Цефепим

# Цефалоспорины

---

- ∅ **Бактерицидный механизм действия.**
- ∅ **Хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений.**
- ∅ **Простота и удобство дозирования.**
- ∅ **Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллин.**
- ∅ **Синергизм с аминогликозидами.**

# Общие антимикробные свойства цефалоспоринов

- ∅ Широкий спектр антимикробного действия с учетом всех препаратов этого класса, охватывающий практически все микроорганизмы.
- ∅ Устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений.
- ∅ *Природно устойчивы:*
  - Mycoplasma spp.
- ∅ *Слабочувствительны:*
  - Энтерококки.
  - MRSA.
  - Bacteroides fragilis group.
  - Листерии.
- ∅ *Клинически не эффективны в отношении*
  - Chlamydia spp.



# Цефалоспорины

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>
цефазолин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром	цефтобипрол (зефтера)
<b>Оральные</b>	<b>цефокситин</b>	цефтриаксон	цефепим	<b>цефтаролин</b> (зинforo)
цефалексин	<b>Оральные</b>	<b>цефоперазон</b>		
	<b>цефаклор</b>	цефтазидим		
	цефуроксим- аксетил	<b>Оральные</b>		
		<b>Цефдиторен</b> (спектрацеф)		
		цефиксим		
		<b>цефтибутен</b>		

# Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов в зависимости от поколений

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	грамположительных	грамотрицательных
1-е	++++	+
2-е	+++	++
3-е	+	+++
4-е	++	++++

# Цефалоспорины I - поколения

- ∅ ЦЕФАЗОЛИН (Цефамезин, Кефзол)
- ∅ ЦЕФАЛЕКСИН (Кефлекс)
- ∅ ЦЕФАДРОКСИЛ (Дуроцеф)

# Цефалоспорины I - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

### I поколение

**Streptococcus spp.,  
Streptococcus pyogenus,  
Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),**

**N.gonorrhoeae,  
N.meningitidis  
Enterobacteriaceae:  
Klebsiella spp.,  
E.coli,  
P.mirabilis.**

**На анаэробы не действуют**

## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

# Цефалоспорины I - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

### I поколение

**Streptococcus spp.,  
Streptococcus pyogenus,  
Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),**

~~**N.gonorrhoeae,  
N.meningitidis  
Enterobacteriaceae:  
Klebsiella spp.,  
E.coli,  
P.mirabilis.**~~

**На анаэробы не действуют**

# Цефалоспорины I - поколения

## ЦЕФАЗОЛИН

- ∅ Не действует на MRSA, энтерококки, листерии, β-лактамазо-продуцирующие штаммы *H.influenzae*, синегнойную палочку и др.
- ∅ При парентеральном введении плохо проникает через ГЭБ, ГОБ, в предстательную железу.

# Цефалоспорины I - поколения

## Показания к назначению Цефазолина

Ø Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии.

Ø Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Ø 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.

**Отслойка эпидермиса при  
эритематозно-буллезной роже.**



**Эритематозно-буллезная рожа  
лица.**



# Цефалоспорины I - поколения

## Дозировка

### Взрослые

- Парентерально - по 1,0-2,0 г каждые 8-12 ч.
- Профилактическое введение - 1,0-2,0 г за 0,5 ч до операции.

### Дети

- Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

### • Формы выпуска

*Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.*

# Цефалоспорины I - поколения

Цефалексин:

## Спектр активности

ü По активности близок к цефазолину, клиническое значение имеет действие на следующих возбудителей:

ü Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).

ü Грам (-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*.

# Цефалоспорины I - поколения

## Цефалексин:

Ø Обладает высокой биодоступностью (95%), но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает.

Ø Наиболее высокие уровни отмечаются в костях, плевральной жидкости, желчи, моче.  $T_{1/2}$  - 1 ч.

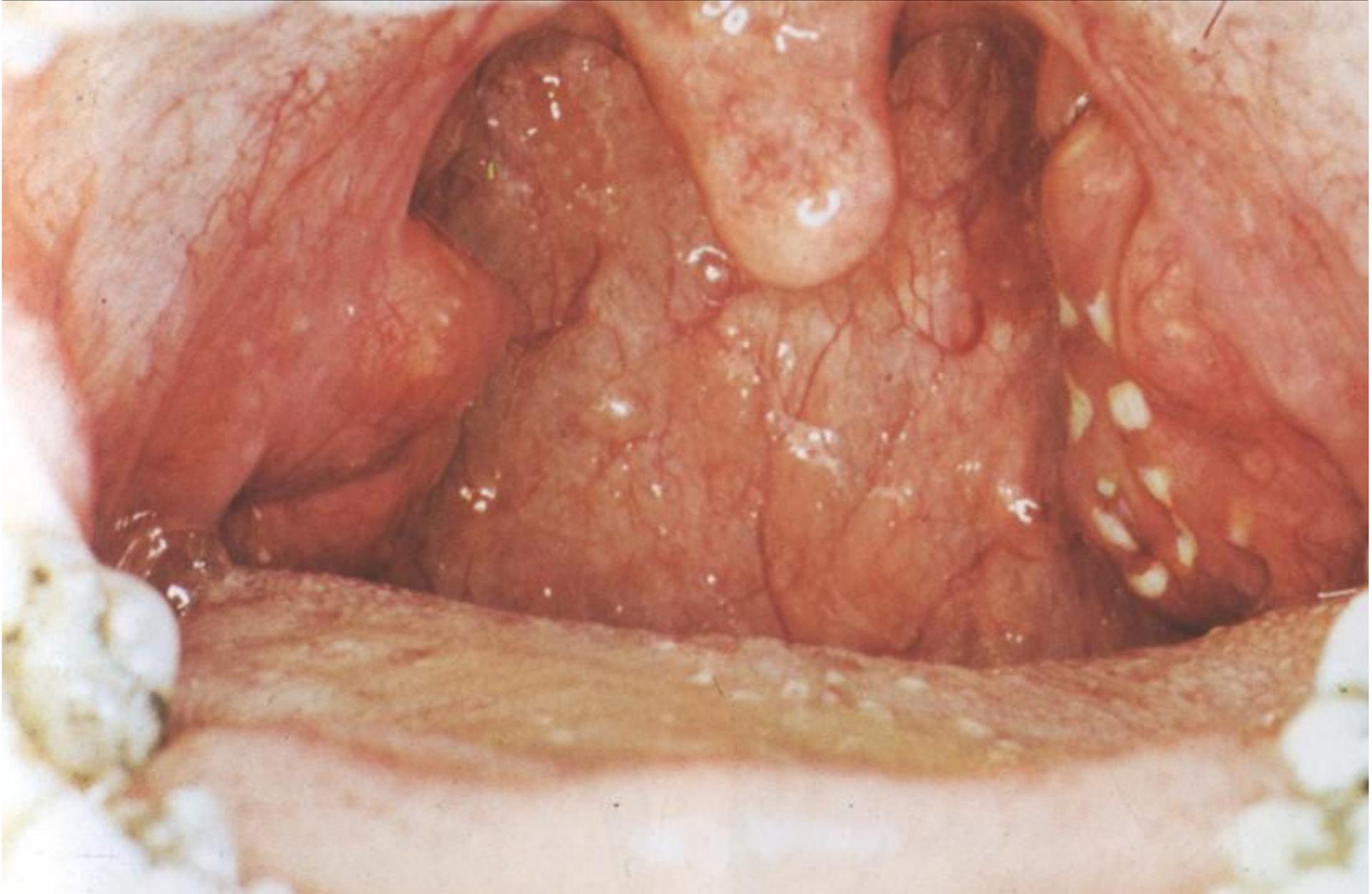
# Цефалоспорины I - поколения

Цефалексин:

Показания

Ø **Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит.**

# Налеты на миндалях при фолликулярной ангине.



# Цефалоспорины I - поколения

Цефалексин:

*Дозировка*

**Взрослые**

∅ Внутрь - по 0,5-1,0 г каждые 6 ч независимо от приема пищи.

**Дети**

∅ Внутрь - 45 мг/кг/сут в 3 приема.

**Формы выпуска**

∅ Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; капсулы по 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии; порошок для приготовления суспензии.

# Цефалоспорины I - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологическо й статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
<b>Цефалексин</b>	<b>Цефалексин</b>	<b>Таб. 0,5 г; Капс. 0,25 г, 0,5 г; гранулят д/пригот. сусп. д/приема внутрь 250 мг/5 мл фл. 100 мл; порошок д/пригот. сусп. д/приема внутри 2,5 г (250 мг/10 мл готовой сусп.)</b>	<b>1. С 6 мес. 2. Грудной возраст.</b>	<b>Внутри <u>25-50 мг\кг\сут</u> в 3-4 приема (через 8-6 часов) независимо от приема пищи. Продолжительность приема 7-14 дней.</b>

# Цефалоспорины II - поколения

## Парентеральные

- Ø Цефуроксим (*Зинацеф, Кетоцеф*)
- Ø Цефамандол
- Ø Цефокситин\*
- Ø Цефотетан\*
- Ø Цефметазол\*

## Оральные

- Ø Цефаклор (*Цеклор*)
- Ø Цефуроксим-аксетил (*Зиннат*)

\* - обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, включая *B. fragilis*.

# Цефалоспорины II - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение
<p><b>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),</b></p>	<p><b>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE),</b></p>
<p><b>N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</b></p>
<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>

# Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ

### Спектр активности

- Ø Более активен, чем цефалоспорины I поколения, в отношении грамотрицательных бактерий: *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протей (*P.mirabilis*, *P.vulgaris*) и др.
- Ø По действию на грамположительную флору (стрептококки, стафилококки) близок к цефазолину.
- Ø Как и цефалоспорины I поколения, не действует на MRSA, синегнойную палочку, серрации, провиденции, морганеллу, ацинетобактеры, большинство анаэробов.
- Ø Как и все другие цефалоспорины, разрушается БЛРС.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ

- ∅ При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ при воспалении оболочек мозга.
- ∅ Выводится преимущественно с мочой.  $T_{1/2}$  - 1,5 ч.

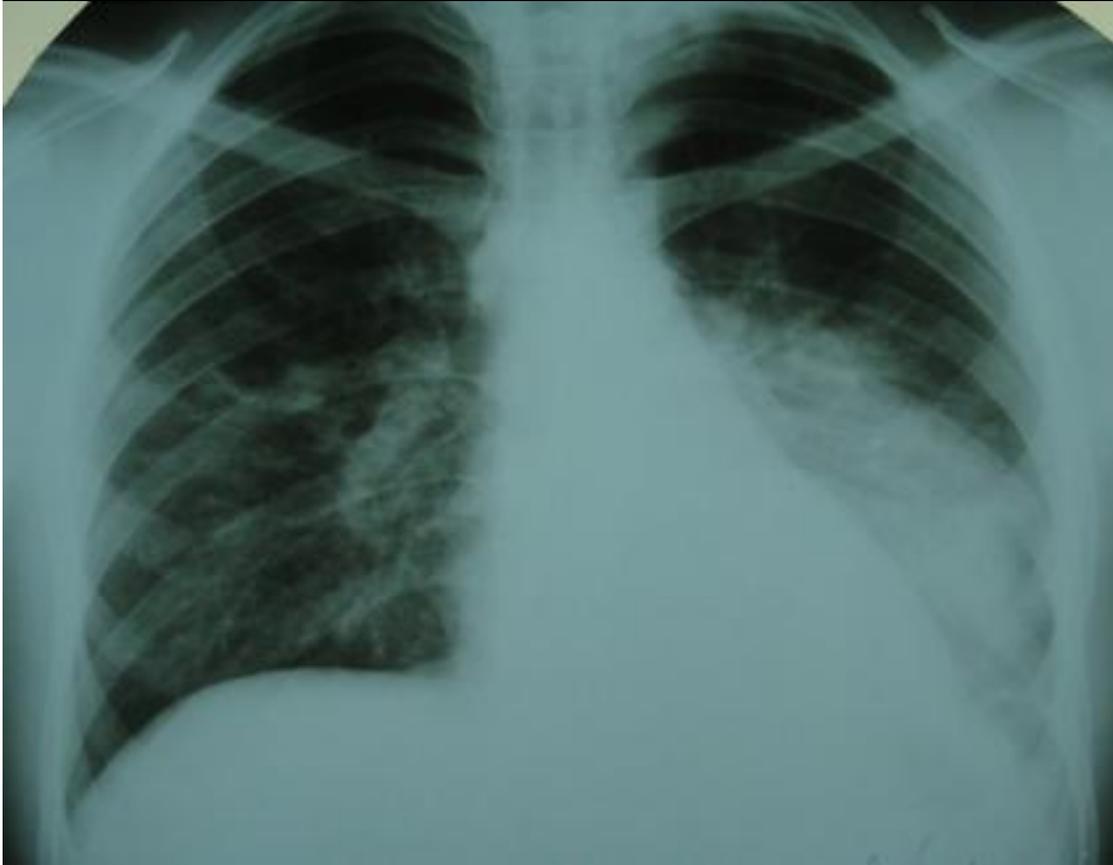
# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ

### Показания

- ∅ Бактериальные инфекции ВДП (острый синусит, острый средний отит).
- ∅ Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- ∅ Инфекции МВП.
- ∅ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ∅ Периоперационная антибиотикопрофилактика.

# Пневмония



# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ

### Предупреждение

- ∅ При менингите в настоящее время не используется ввиду большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).
- ∅ Не использовать в качестве монотерапии, флора приобрела высокий уровень резистентности.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ

### *Дозировка*

#### Взрослые

- ∅ Парентерально - по 0,75-1,5 г каждые 8 ч.
- ∅ Профилактическое введение - 1,5 г внутривенно за 0,5 ч до операции.

#### Дети

- ∅ Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения.

#### Формы выпуска

- ∅ Флаконы по 0,25 г, 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой соли.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

Производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

### Спектр активности

- ∅ Клиническое значение имеет активность в отношении следующих возбудителей:
  - Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).
  - Грам(-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*, а также *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, включая β-лактамазообразующие штаммы.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

### Фармакокинетика

- ∅ Лучше всасывается при приеме во время еды (биодоступность - 50-70%), чем натощак (биодоступность - 37%).
- ∅ Выводится с мочой. T<sub>1/2</sub> - около 1,5 ч.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

### Показания

- ∅ Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит).
- ∅ Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- ∅ Инфекции МВП.
- ∅ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ∅ Хорошо зарекомендовал себя при использовании ступенчатой терапии: парентерально - цефуроксим натрий, затем внутрь - цефуроксим аксетил.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ

### *Дозировка*

#### Взрослые

∅ Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды.

#### Дети

∅ Внутрь - 30 мг/кг/сут в 2 приема, при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема.

#### Формы выпуска

∅ Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии.

# Цефалоспорины II - поколения

<b>МНН или состав лекарственного средства</b>	<b>Торговое название</b>	<b>Форма выпуска</b>	<b>Возрастные ограничения</b> 1. по данным типовой клинико- фармакологическ ой статьи 2. по данным инструкции производителя	<b>Режим дозирования</b>
<b>Цефуроксим аксетил</b>	<b>Зиннат</b>	<b>Табл. покр. оболочкой 0,125; 0,25 г; гранулы д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл фл. 50 мл или 100 мл.</b>	<b>1. С 1 мес. 2. С 1 мес.</b>	<b>Внутрь <u>30-40 мг\кг\сут</u> в 2 приема (через 12 часов) во время еды. Продолжительность приема 5-10-14 дней.</b>

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФАКЛОР

∅ Суспензия оригинального препарата "цеклор" обладает приятным вкусом, что обеспечило широкую популярность цефаклора в педиатрии.

### Спектр активности

∅ По антимикробному спектру близок к цефуросиму, но менее активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФАКЛОР

### Фармакокинетика

- Ø Биодоступность составляет 95% и не зависит от пищи.
- Ø Хорошо проникает в различные органы и ткани, но не проходит через ГЭБ.
- Ø Недостаточные концентрации отмечаются в жидкости среднего уха.
- Ø Выводится преимущественно с мочой.  $T_{1/2}$  - 0,5-1 ч.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФАКЛОР

### Показания

- ∅ Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит).
- ∅ Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- ∅ Инфекции МВП.
- ∅ Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФАКЛОР

### Предупреждение

∅ В связи с тем, что цефаклор не создает высоких концентраций в среднем ухе, его не следует применять при остром среднем отите.

# Цефалоспорины II - поколения

## ЦЕФАКЛОР

### *Дозировка*

#### Взрослые

∅ Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 8 ч независимо от еды.

#### Дети

∅ Внутрь - 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема.

### ФОРМЫ ВЫПУСКА

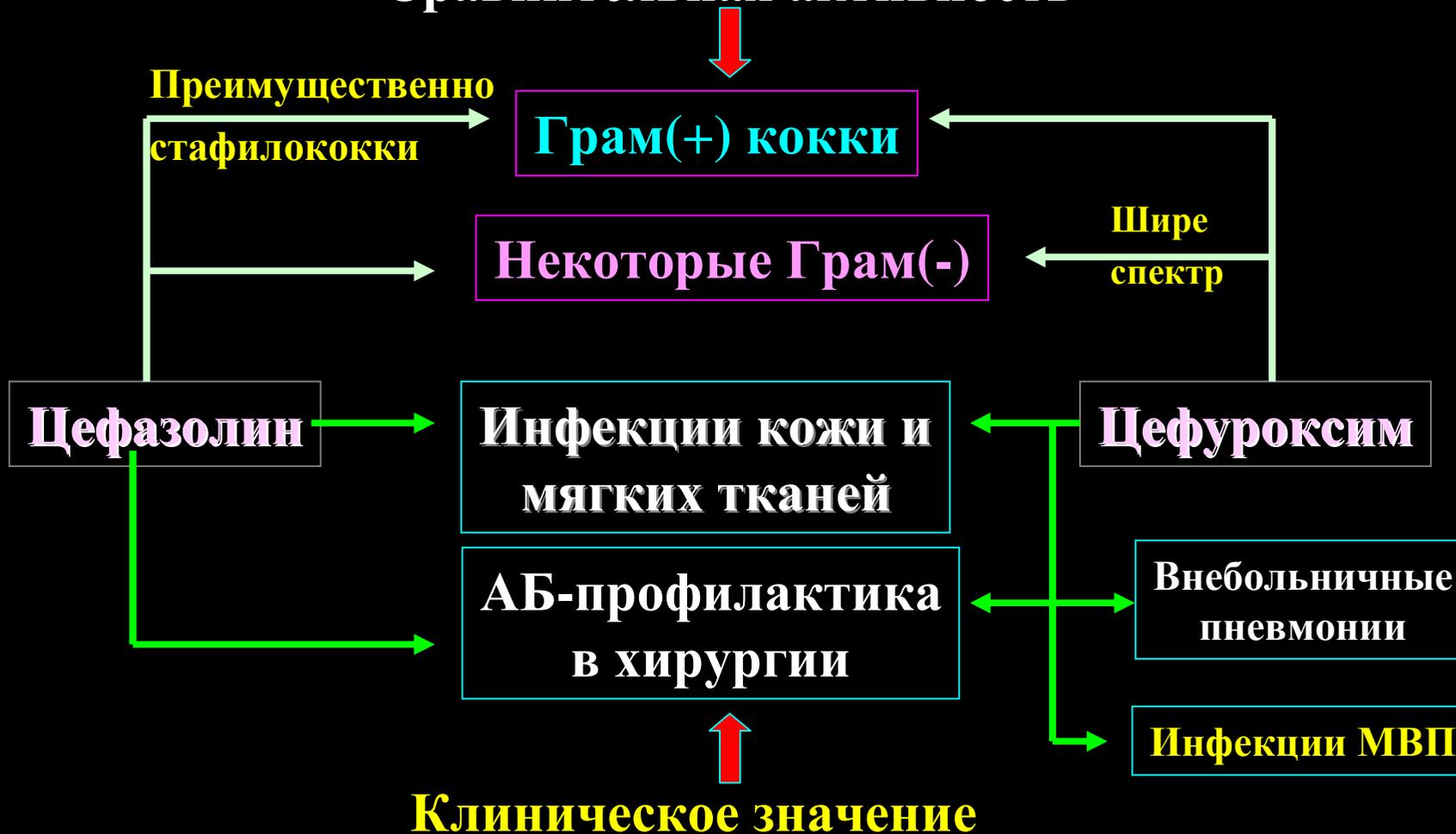
∅ Капсулы по 0,25 г и 0,5 г; таблетки по 0,5 г;  
суспензия; сухой сироп.

# Цефалоспорины II - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико-фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
<b>Цефаклор</b>	<b>Цеклор</b>	<b>Капс. 0,25; 0,5 г; гранулы д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл: фл. 60 мл или 100 мл.</b>	<b>1. С первых дней жизни. 2. С первых дней жизни.</b>	<b>Внутрь <u>20 мг\кг\сут</u>, максимальная суточная доза <b>40 мг\кг</b>, в <b>3 приема</b> (через <b>8 часов</b>) независимо от приема пищи. Продолжительность приема <b>7-10 дней</b>.</b>

# Цефалоспорины I-II поколения

## Сравнительная активность



# Цефалоспорины III - поколения

## Парентеральные

- Ø цефтазидим
- Ø цефоперазон
- Ø сульперазон
- Ø цефотаксим
- Ø цефтриаксон

Грам – отрицательные цефалоспорины  
III поколения

Цефалоспорины III поколения с расширенным  
спектром

## Оральные

- Ø Цефиксим (супракс)
- Ø Цефтибутен (цедекс)

# Цефалоспорины III - поколения

## Фармакокинетика

- Ø Все препараты этой группы имеют сходный период полувыведения (1,2 - 2 ч), за исключением цефтриаксона (около 8 ч), выводятся преимущественно почками (исключение: цефоперазон, который в значительных количествах экскретируется с желчью).
- Ø Цефотаксим метаболически нестабилен; в результате биотрансформации образуется активный метаболит - дезацетилцефотаксим, оказывающий синергидное действие с основным препаратом.

# Цефалоспорины III - поколения

## Фармакокинетика

- ∅ В отличие от более ранних цефалоспоринов препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения инфекций центральной нервной системы, вызванных грамотрицательными бактериями.

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)**

∅ **Первый, так называемый "базовый", цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.**

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

### Спектр активности

- Ø Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки (но действует слабее, чем цефазолин).
- Ø Грам(-) кокки: *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, включая  $\beta$ -лактамаза (+) штаммы.
- Ø Грам(-) палочки: *E.coli*, *Proteus spp.*, *H.influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, цитробактеры, серрации, провиденции и др., в том числе штаммы, устойчивые к гентамицину.
- Ø Анаэробы: не действует на *B.fragilis*.

## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

# Цефалоспорины III - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
<p><b>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneu- moniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>
<p><b>N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы</b></p>
<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

### Показания

- ∅ Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения).
- ∅ Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- ∅ Инфекции ЖВП.
- ∅ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- ∅ Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ∅ Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- ∅ Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ∅ Бактериальный менингит.
- ∅ Сепсис.
- ∅ Гонорея.

**Мелкоточечная сыпь с  
концентрацией в  
естественных складках.  
Иерсиниоз.**



**Узловатая эритема.  
Псевдотуберкулез.**



# Показания: Боррелиоз (болезнь Лайма).

Первичный аффект при Лайм-боррелиозе.



# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОТАКСИМ (Клафоран)

### Дозировка

#### Взрослые

∅ Парентерально - 3-8 г/сут в 2-3 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4 введения; при острой гонорее - 0,5 г внутримышечно однократно.

#### Дети

∅ Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения; при менингите 200 мг/кг/сут в 4 введения. При менингите у новорожденных сочетают с ампициллином, который активен против листерий.

#### Формы выпуска

∅ Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

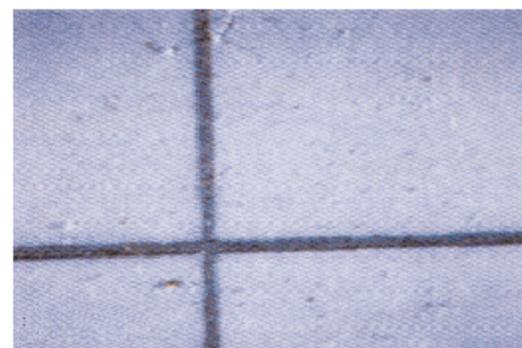
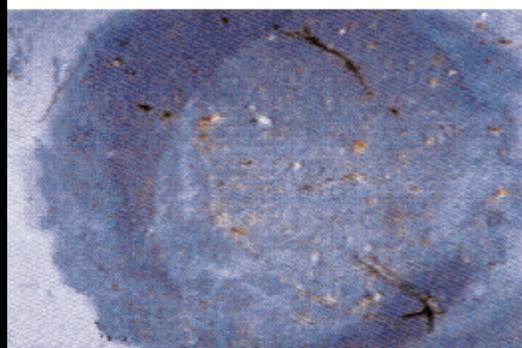
# О «КАЧЕСТВЕ» БОЛЬШИНСТВА ДЕШЕВЫХ ГЕНЕРИКОВ ... ИЛИ ПОЧЕМУ ОНИ ДЕШЕВЫЕ

*Клафоран*



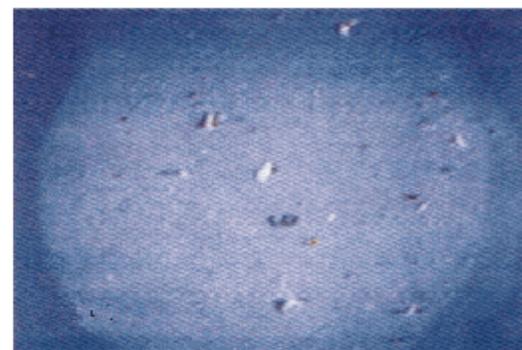
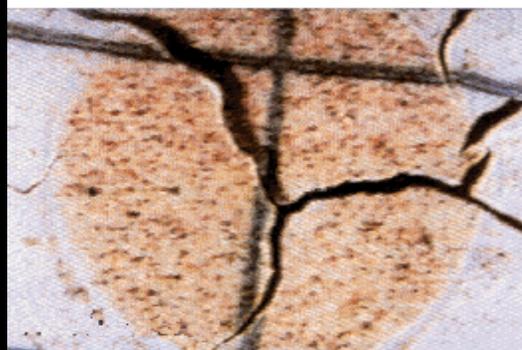
*Alkem,*  
Индия

*Biochem,*  
Индия



*Cadila,*  
Индия

*Hindustan,*  
Индия



*Lupin,*  
Индия

## Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

**∅ По спектру активности сходен с цефотаксимом.**

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

## Главные отличия:

- Ø среди цефалоспоринов имеет самый длительный  $T_{1/2}$  (5-7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки, при менингите - 1-2 раза в сутки;
- Ø высокая степень связывания с белками плазмы;
- Ø двойной путь выведения, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность).



## Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

### Показания

- ∅ Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит, острый средний отит - при необходимости парентерального лечения).
- ∅ Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- ∅ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- ∅ Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ∅ Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- ∅ Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ∅ Бактериальный менингит.
- ∅ Бактериальный эндокардит.
- ∅ Сепсис.
- ∅ Гонорея.
- ∅ Боррелиоз (болезнь Лайма).

# Парентеральные цефалоспорины III в качестве средств выбора

---

*Амбулаторная практика*

**∅ Острая гонорея**

**∅ Острый средний отит у детей**

**∅ В других ситуациях назначение не оправдано**

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

## Предупреждение

- ∅ Не следует использовать при инфекциях ЖВП, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).
- ∅ Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

## Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТРИАКСОН** (*Роцефин, Лендацин, Форцеф, Цефтриабол*)

**Дозировка**

**Взрослые**

∅ Парентерально - 1,0-2,0 г/сут в 1 введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 1-2 введения; при острой гонорее - 0,25 г внутримышечно однократно. При внутримышечном введении разводить в 1% растворе лидокаина.

**Дети**

∅ Парентерально - 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения; при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (не более 4,0 г /сут). При остром среднем отите - 50 мг/кг/сут внутримышечно в течение 3 дней (не более 1,0 г на введение).

**Формы выпуска**

∅ Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

# Цефалоспорины III - поколения

## Парентеральные

- Ø цефтазидим
- Ø цефоперазон
- Ø сульперазон
- Ø цефотаксим
- Ø цефтриаксон

Грам – отрицательные цефалоспорины  
III поколения

Цефалоспорины III поколения с расширенным  
спектром

## Оральные

- Ø Цефиксим (супракс)
- Ø Цефтибутен (цедекс)

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТАЗИДИМ (Фортум, Кефадим)**

**Главные отличия от цефотаксима:**

- ∅ высокоактивен против *P.aeruginosa*, часто превосходят пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин;
- ∅ менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков);
- ∅ имеет более длительный T<sub>1/2</sub> (2 ч).

# Цефалоспорины III - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
<p>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</p>	<p>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</p>	<p>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., P.aeruginosa Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы</p>
<p>N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,</p>	<p>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</p>	<p>На анаэробы не действует</p>
<p>На анаэробы не действует</p>	<p>На анаэробы не действует</p>	<p>На анаэробы не действует</p>

## Цефалоспорины III - поколения

- ∅ Цефалоспорины этой группы по силе действия на *P. aeruginosa* располагаются в следующем порядке:
- ∅ цефтазидим >> цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим.

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТАЗИДИМ (Фортум, Кефадим)**

## Показания

- Ø Синегнойная инфекция, включая менингит.
- Ø Нозокомиальная пневмония.
- Ø Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Ø Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Ø Нейтропеническая лихорадка.

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФТАЗИДИМ (Фортум, Кефадим)**

**Дозировка**

**Взрослые**

∅ Внутривенно - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения, при менингите - 6,0 г/сут в 3 введения.

**Дети**

∅ Внутривенно - 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения, при менингите - 200 мг/кг/сут в 3 введения.

**Формы выпуска**

∅ Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

### Главные отличия от цефотаксима:

- ∅ действует на *P.aeruginosa*, но несколько слабее, чем цефтазидим;
- ∅ имеет двойной путь выведения: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки;
- ∅ хуже проникает через ГЭБ;
- ∅ имеет более длительный T<sub>1/2</sub> (2 ч).

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

### Показания

- Ø Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции желчевыводящих путей.
- Ø Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Ø Сепсис.
- Ø Нейтропеническая лихорадка.

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН (Цефобид)

### Предупреждения

- ∅ Может вызывать гипопротромбинемию.
- ∅ Нельзя употреблять алкогольные напитки вследствие риска развития дисульфирамоподобного эффекта, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата.
- ∅ Ввиду того, что цефоперазон недостаточно хорошо проникает через ГЭБ, его не следует применять при менингите.

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН (*Цефобид*)

### Дозировка

#### Взрослые

∅ Парентерально - 4-12 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6-8 ч).

#### Дети

∅ Парентерально - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

### Формы выпуска

∅ Флаконы по 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций с приложением растворителя (вода для инъекций).

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сультперазон)

- ∅ Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сультбактамом в соотношении 1:1, является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином.

## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТМ (Сульперазон)

### По сравнению с цефоперазоном:

- ∅ значительно более активен против микроорганизмов, образующих В-лактамазы - грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров.
- ∅ В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *V.fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии.
- ∅ По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.
- ∅ По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

# Цефалоспорины III - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
<p>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</p>	<p>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</p>	<p>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., P.aeruginosa Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы</p>
<p>N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,</p>	<p>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</p>	<p>Действует на анаэробы</p>
<p>На анаэробы не действует</p>	<p>На анаэробы не действует</p>	

## Сульперазон обеспечивает высокие терапевтические концентрации в тканях и жидкостях организма

Ткань/ биологическая жидкость	Внутривенная доза сульбактама/ цефоперазона	Концентрации в тканях/биологических жидкостях (мг/мл или мг/г)	
		Сульбактам	Цефоперазон
<b>Сыворотка</b>	<b>1,0/1,0 г</b>	<b>130,2</b>	<b>236,8</b>
<b>Желчь</b>	<b>0,5/0,5 г</b>	<b>20,8</b>	<b>20,8</b>
<b>Моча</b>	<b>0,5/0,5 г</b>	<b>1704,5</b>	<b>559,7</b>
<b>Ткань легких</b>	<b>1,0/1,0 г</b>	<b>28,0</b>	<b>28,0</b>
<b>Асцитическая жидкость</b>	<b>0,5/0,5 г</b>	<b>24,3</b>	<b>36,8</b>
<b>Кости</b>	<b>1,0/2,0 г</b>	<b>7,0</b>	<b>40,0</b>
<b>Спинномозговая жидкость</b>	<b>1,0/50 мг/кг</b>	<b>5,5 – 12,0</b>	<b>1,8 – 8,0</b>
<b>Эндометрий</b>	<b>1,0/1,0 г</b>	<b>19,1</b>	<b>39,0</b>

# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ (Сульперазон)

### Показания

- ∅ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные (в том числе, синегнойные) инфекции:
- ∅ НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
- ∅ ЖВП (острый холецистит, холангит);
- ∅ Интраабдоминальные и тазовые;
- ∅ Кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ∅ Нейтропеническая лихорадка;
- ∅ Сепсис.

# Цефалоспорины III - поколения



## ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ (Сутьперазон)

### Дозировка

#### Взрослые

∅ Парентерально - 2,0-4,0 г/сут в 2-3 введения. В тяжелых случаях - до 8 г/сут.

#### Дети

∅ Парентерально - 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения. В тяжелых случаях - до 160 мг/кг/сут.

### Форма выпуска

∅ Флаконы по 2,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

# Режим дозирования: нарушение функции почек



Клиренс  
креатинина

Суточная доза

∅ 15-30 мл/мин

∅ 2 г в сутки

∅ <15 мл/мин

∅ 1 г в сутки

# Цефалоспорины III - поколения

Амоксициллин/клавуланат  
Ампициллин/сульбактам



Внебольничные инфекции

Абдоминальные инфекции  
Инфекции кожи и мягких тканей  
Респираторные инфекции

Пиперациллин/тазобактам  
Цефоперазон/сульбактам



Нозокомиальные инфекции

Абдоминальные инфекции  
Пневмония

# Цефалоспорины III поколения

## Сравнительная активность

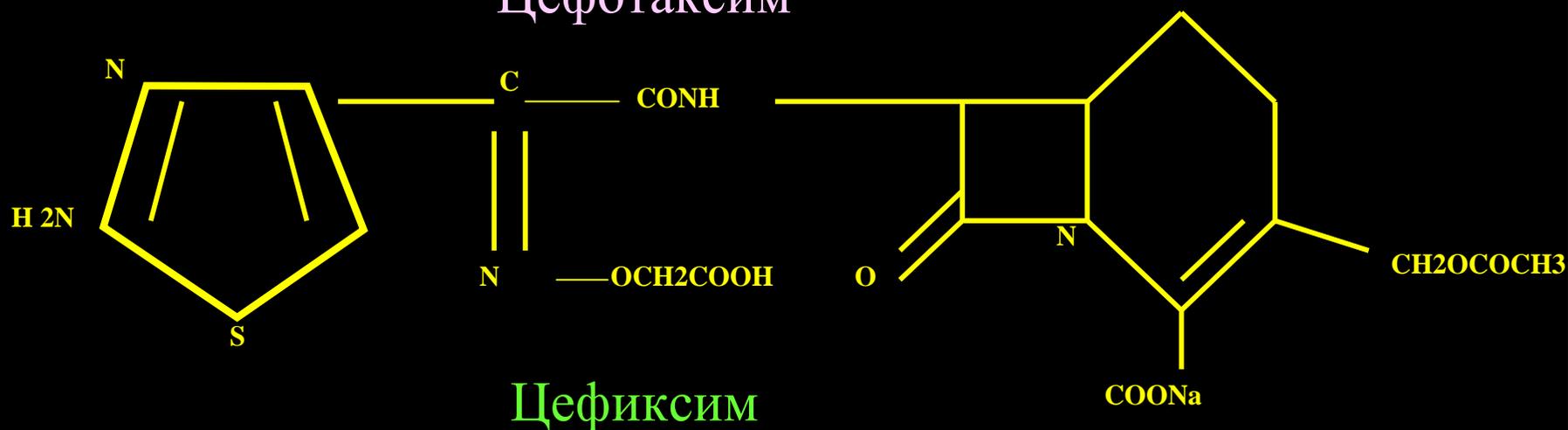
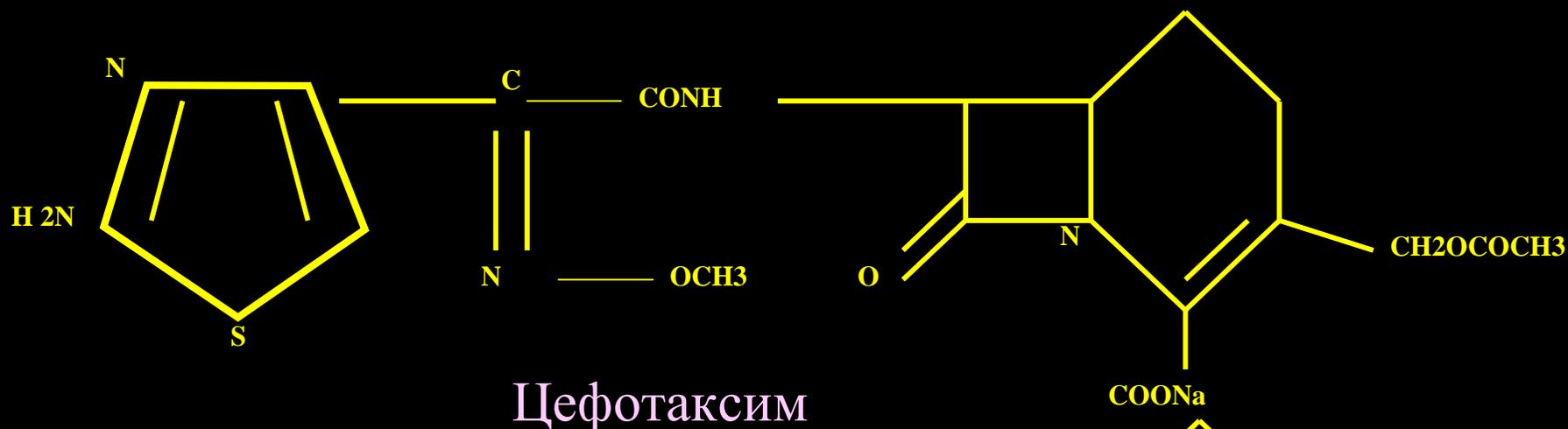


# Цефалоспорины III - поколения

ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)



# Химическая структура цефалоспоринов III поколения



# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)

### Спектр активности

- ∅ По сравнению с пероральными цефалоспорины II поколения более активен против грамотрицательной флоры - *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae* и семейства *Enterobacteriaceae*.
- ∅ Действует на стрептококки, включая БГСА, однако активность против пневмококков и стафилококков ниже, чем у цефуросима.

# Цефалоспорины III - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение
<p><b>Streptococcus spp., Streptococcus pyogenus, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, Staphylococcus spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Streptococcus spp., Str. pyogenus, S.pneu- moniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>
<p><b>N.gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis.,</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis Enterobacteriaceae: Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы</b></p>
<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>

# Пероральные цефалоспорины

Расширение спектра активности



III поколение

∅ Цефиксим

∅ Цефтибутен

II поколение

∅ Цефуроксим аксетил

∅ Цефаклор

I поколение

∅ Цефадроксил

∅ Цефалексин



Стабильность к бета-лактамазам

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)**

## Фармакокинетика

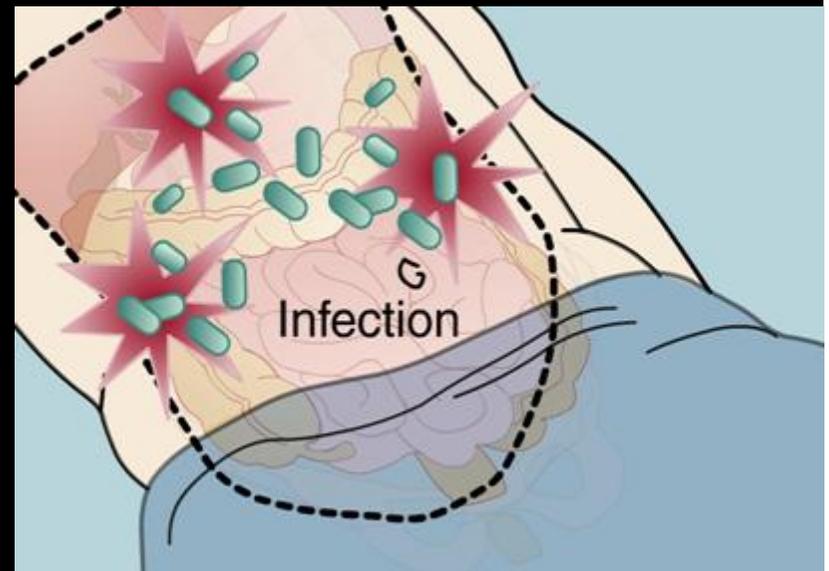
- ∅ Биодоступность при приеме внутрь составляет около 50%.
- ∅ Выводится преимущественно с мочой и частично с желчью.  $T_{1/2}$  - 3ч.

# Цефалоспорины III - поколения

**ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс).**

## Показания

- ∅ Обострение хронического бронхита, вызванное *H.influenzae* или *M.catarrhalis*.
- ∅ Инфекции МВП, вызванные полирезистентной флорой.
- ∅ Шигеллез.
- ∅ Гонорея.
- ∅ Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III-IV поколения.



# Пероральные цефалоспорины

	I поколение	II поколение	III поколение
	Ø Цефалексин	Ø Цефуроксим (зиннат)	Ø Цефиксим (супракс) Ø Цефтибутен (цедекс)
<b>Активность</b>	Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).	Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Грам(-) палочки: E.coli, P.mirabilis, а также H.influenzae, M.catarrhalis, включая β-лактамазообразующие штаммы.	Грам(+) кокки: стрептококки стафилококки ((включая PRSA), но действует слабее, чем цефазолин). Грам(-) палочки: E.coli, Proteus spp., H.influenzae, Klebsiella spp., Enterobacter spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др. Грам(-) кокки: N.gonorrhoeae, N.meningitidis, M.catarrhalis, включая β-лактамаза (+) штаммы.
<b>Применение</b>	Ø Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит. Ø Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.	Ø Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит, острый средний отит). Ø Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов. Ø Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония). Ø Инфекции МВП.	Ø Хр. инфекции НДП. Ø Инфекции МВП. Ø Кишечные инфекции. Ø Гонорея.
<b>Дозы</b>	0,5-1г. 4 р/сут	0,25-0,5 г 2 р/сут	400 мг 1 р/сут

## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

## Европейская комиссия по лекарственным средствам

Ø «Твердая лекарственная форма не подходит для применения в педиатрии в случае, если содержащаяся в ней доза действующего вещества, вызывает необходимость приема более 2 таблеток/капсул за 1 прием»

*European Medicines Agency, Committee for Medicinal Product for Human Use.  
Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/W/C500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/W/C500003782.pdf).*



# Цефалоспорины III - поколения

## ЦЕФИКСИМ (Цефспан, Супракс)

### Дозировка

#### Взрослые

∅ Внутрь - 0,4 г/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

#### Дети старше 6 месяцев

∅ Внутрь - 8 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

### Формы выпуска

∅ Капсулы по 0,1 г, 0,2 г и 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл.



# Цефалоспорины III - поколения

МНН или состав лекарственного средства	Торговое название	Форма выпуска	Возрастные ограничения 1. по данным типовой клинико- фармакологической статьи 2. по данным инструкции производителя	Режим дозирования
<b>Цефтибутен</b>	<b>Цедекс</b>	<b>Капс. 0,4 г №20; Порошок д\суспензии 180 мг\5 мл фл. 30 мл.</b>	<b>1. С 6 мес. 2. С 6 мес. в виде суспензии.</b>	<b>Внутри <u>9 мг\кг сут</u> в 1-2 приема независимо от приема пищи. Максимальная доза 400 мг/сут. Продолжительность приема 5-10 дней.</b>

# Цефалоспорины IV - поколения

## Парентеральные

Ø Цефпиром

Ø Цефепим (*Максим*)

Ø Цефтобипрола медокарил (*Зефтера*)

## Цефалоспорины IV - поколения

- Ø Характеризуются высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, и сравнимой с цефалоспоридами I - II поколений активностью в отношении метициллинчувствительных стафилококков; препараты обладают умеренной активностью в отношении *E. faecalis*.
- Ø Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера.
- Ø По сравнению с цефалоспоридами III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и против *P. aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

## Наиболее распространенные $\beta$ -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные $\beta$ -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метицилина и оксацилина. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Плазмидные $\beta$ -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. <i>Чувствительны к ингибиторам.</i>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>
Хромосомные $\beta$ -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все $\beta$ -лактамы, включая карбапенемы. <u><i>Не чувствительны к ингибиторам.</i></u>

# Место Цефепима в лечении госпитальных инфекций

---

**Инфекции тяжелого течения, в том числе:**

- Ø Сепсис**
- Ø Менингит**
- Ø Пневмонии**
- Ø Перитонит и др.**

**Инфекции, обусловленные резистентными к  
ЦЕФ-III или аминогликозидам бактериями.**

**Инфекции на фоне нейтропении**

---

# Цефалоспорины IV - поколения

## Спектр активности цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
<p><b>Str. spp., Streptococcus pyogenus, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Str. spp., Str. pyogenus, Str.pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>	<p><b>Str. spp., Str. pyogenus, S.pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE)</b></p>	<p><b>Str. pyogenus, S.pneumoniae, St. spp., PRSA (кроме MRSA, MRSE).</b></p>
<p><b>N.gonorrhoeae, N.meningitidis</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, N.meningitidis</b></p>	<p><b>H.Influenzae, M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Serratia spp., S. Maltophiliae, P.aeruginosa, Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы</b></p>	<p><b>H.Inf., M.catarrhalis, N. gonorrhoeae, meningitidis, Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp. Serratia spp., S. maltophiliae, P.aeruginosa, Acinetobacter spp. Шигеллы, Сальмонеллы.</b></p>
<p><b>Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis</b></p>	<p><b>Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis., Enterobacter spp.</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>
<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>	<p><b>На анаэробы не действует</b></p>

# **Цефалоспорины IV поколения (цефепим)**

---

**Сочетают в себе  
антимикробную активность  
Цефалоспоринов I-III поколений**

---

# Цефалоспорины IV - поколения

## ЦЕФЕПИМ (*Максипим*)

### Фармакокинетика

- ∅ При внутривенном введении хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ.
- ∅ Экскретируется преимущественно в неизменном виде почками.  $T_{1/2}$  составляет около 2 ч.

# Цефалоспорины IV - поколения

## ЦЕФЕПИМ (*Максипим*)

### Дозировка

#### Взрослые

∅ Парентерально по 1-2 г каждые 12 ч; при инфекциях, угрожающих жизни, по 2 г каждые 8 ч.

#### Дети старше 2 месяцев

∅ Парентерально - 100 мг/кг/сут в 2 введения; при муковисцидозе, нейтропенической лихорадке - 150 мг/кг/сут в 3 введения.

### Формы выпуска

∅ Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

## Цефтобипрол (зефтера)

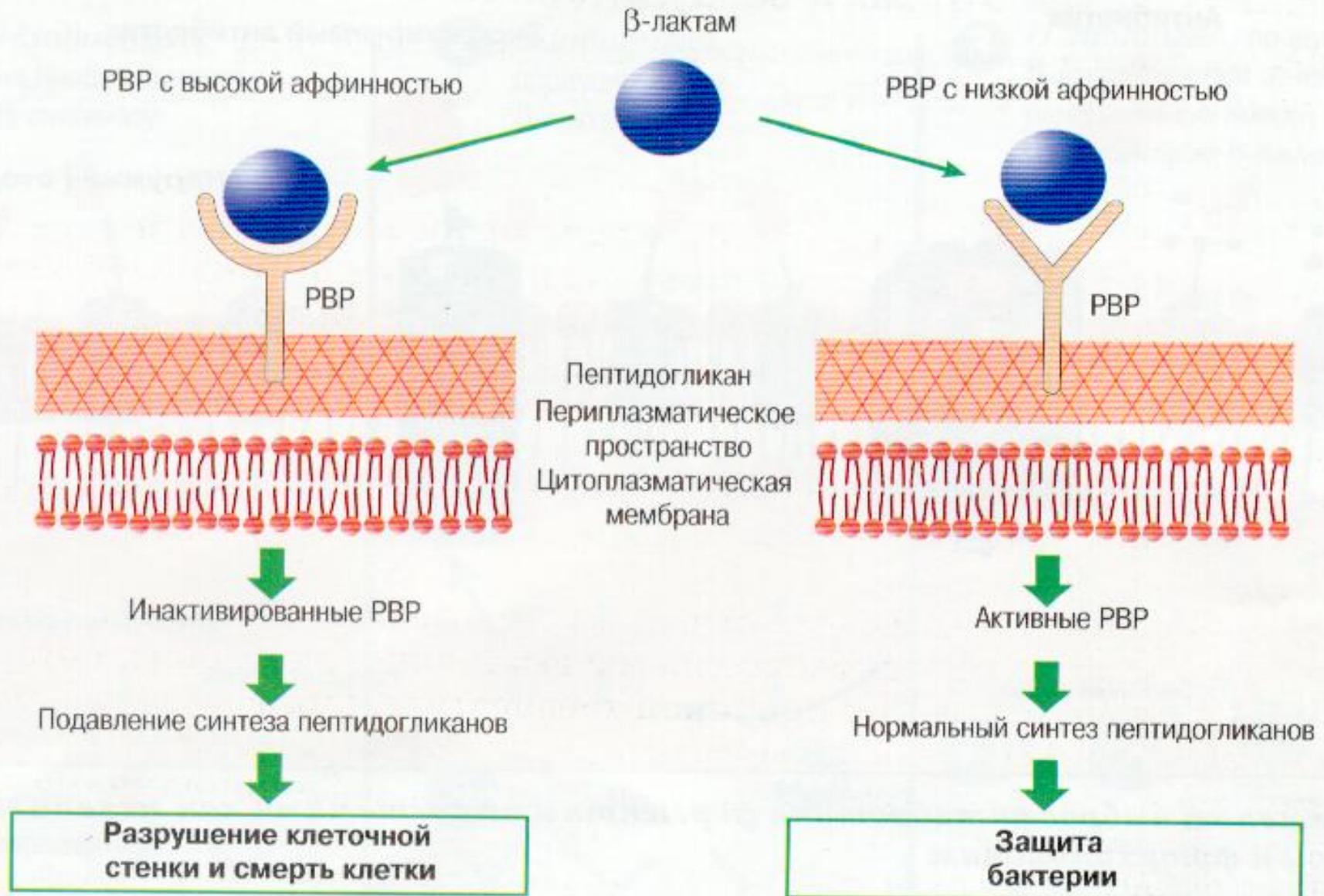
- ∅ Цефтобипрол (пирролидинон-3-илиденеметилцефем) является первым представителем нового класса парентеральных *цефемовых антибиотиков*.
- ∅ Препарат является первым среди **цефалоспориновых антибиотиков**, проявляющим активность в отношении MRSA, а также активным в отношении **пенициллинрезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae***.
- ∅ Спектр антимикробной активности цефтобипрола аналогичен спектру других цефалоспоринов 4-го поколения и охватывает грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

# Цефтобипрол (зефтера)

## Механизм действия

- ∅ Цефтобипрол имеет высокий аффинитет к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) – ПСБ2а (стафилококки) и ПСБ 2х (пневмококки), ПСБ 1b (*Citrobacter freundii*) и низкий аффинитет к ПСБ 5 (*Enterococcus faecium*).
- ∅ В клетках *Streptococcus pneumoniae* цефтобипрол связывается с ПСБ2х в 8 раз сильнее, чем цефтриаксон; оба препарата не связываются с ПСБ2b.
- ∅ В клетках *Escherichia coli* цефтобипрол, цефтриаксон и имипенем имеют высокий аффинитет к ПСБ2; цефтобипрол и цефтриаксон имеют аффинитет к ПСБ3, а имипенем – ко всем ПСБ.
- ∅ Цефтобипрол обладает бактерицидным действием.

# Механизм действия $\beta$ - лактамов



## Цефтобипрол (зефтера)

∅ Цефтобипрол применяется в виде цефтобипрола медокарила, который в организме быстро расщепляется эстеразами плазмы с высвобождением активного вещества – цефтобипрола.

## Цефтобипрол (зефтера)

### Показания к применению.

Ø Лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

### Противопоказания.

Ø Гиперчувствительность

Ø Аллергические реакции на  $\beta$ -лактамные антибиотики

Ø Детский возраст (до 18 лет).

## Цефтобипрол (зефтера)

С осторожностью:

∅ Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)

∅ Эпилепсия

∅ Судорожные припадки (в анамнезе)

∅ Псевдомембранозный колит (в анамнезе)

## Цефтобипрол (зефтера)

Способ применения и дозы.

∅ Рекомендуемая доза 500 мг каждые 8 часов в виде 120 минутных внутривенных инфузий.

∅ При инфекциях, вызванных грамположительными бактериями возможно введение по 500 мг каждые 12 часов в виде 60-минутных внутривенных инфузий (кроме диабетической стопы).

∅ Продолжительность терапии – 7-14 дней.

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

# Побочные реакции цефалоспориновых АМП

## Побочные реакции

- Ø Перекрестное реагирование с пенициллином составляет около 10% для цефалоспоринов I поколения и 1-3% для цефалоспоринов II-III поколения.
- Ø Это объясняется тем, что антитела к цефалоспорином II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения.

## Побочные реакции

- ∅ **Аллергические реакции:** крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок.
- ∅ **Гематологические реакции:** 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). Головная боль, головокружение, извращение вкуса.

## Побочные реакции

- Ø **Печень:** повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона, цефтобипрола). Цефтриаксон в высоких дозах может вызвать холестаза и псевдохолелитиаз.
- Ø **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.
- Ø **Местные реакции:** болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит – при в/в введении.
- Ø **Другие:** кандидоз полости рта и влагалища.
- Ø **Нефротоксический эффект** высоких доз цефалоспоринов чаще регистрируется у пожилых пациентов.
- Ø **Гипонатриемия** (цефтобипрол).

## Предупреждения

- ∅ **Беременность.** Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось. Категория риска В по критериям FDA.
- ∅ **Кормление грудью.** Цефалоспорины в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. С осторожностью применяют при кормлении грудью.
- ∅ Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

# Антимикробные препараты

## *Цефтобипрола медокарил.*

- ∅ Доклинические исследования показали, что цефтобипрол не обладает тератогенной активностью, не влияет на оссификацию и массу тела плода и внутриутробное развитие.
- ∅ Исследования применения у беременных женщин не проводили.
- ∅ Результаты исследования влияния ЛП на репродуктивную функцию животных не всегда могут быть интерполированы на соответствующую функцию человека, поэтому цефтобипрол может назначаться беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

## Предупреждения

⊘ Педиатрия. У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией. Цефтриаксон, имеющий высокую степень связывания с белками плазмы крови, может вытеснять из связи с белками билирубин, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных. Следует избегать назначение препарата новорожденным, а при необходимости назначать цефотаксим. С осторожностью следует назначать в высоких дозах детям с заболеваниями ЖВП и поджелудочной железы.

## Предупреждения

- Ø **Гериатрия.** В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста замедление экскреции цефалоспоринов, что может потребовать коррекцию режима дозирования.
- Ø При применении цефтобипрола у пожилых пациентов в коррекции дозы нет необходимости.
- Ø Предпочтение отдается цефоперазону, имеющему двойной путь элиминации.

## Лекарственные взаимодействия

- ∅ Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 часов.
- ∅ При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.
- ∅ В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамподобная реакция.
- ∅ При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

# ЦЕФАЛОСПОРИНЫ: сравнительная активность

---

- Ø Грам(-) бактерии: ЦЕФ IV = ЦЕФ III > ЦЕФ II >> >> ЦЕФ I
  - Ø *P.aeruginosa*: Цефтазидим = Цефепим > > Цефоперазон >> Цефтриаксон
  - Ø Грам(+) бактерии: ЦЕФ IV = ЦЕФ I-II > ЦЕФ III
  - Ø ESBL-штаммы *Enterobacter* & *Serratia*:  
ЦЕФ. не активны, за исключением цефоперазон/сульбактама.
-

# Больничный формуляр антибиотиков - цефалоспорины

## Четыре препарата

∅ Один цефалоспорин I или II поколения:

Цефазолин или Цефуроксим (преим.  
профилактика)

∅ Два цефалоспорины III поколения (лечение)



Цефотаксим

или

Цефтриаксон



Цефтазидим

или

Цефоперазон

∅ Один цефалоспорин IV поколения – Цефепим  
ротация в ОРИТ (АП ЦС III ↔ ЦС IV)

∅ Никогда не бывает так плохо, чтобы не  
могло быть еще хуже

(неизв.)