

УДК615.281:616.98-08.003

С.В. Лукьянов

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Российский государственный медицинский
университет (г. Москва)

*Ключевые слова: цефалоспорины, экономическая
эффективность.*

В настоящее время в клинических условиях применяются около 40 цефалоспоринов. Поэтому проблема их рационального выбора является актуальной. Цефалоспорины составляют основу антибактериальной терапии в стационаре [21]. Это объясняется тем, что цефалоспорины — высокоэффективные малотоксичные бактерицидные бета-лактамы антибиотиков широкого спектра действия. Они охватывают практически все бактериальные возбудители, за исключением метициллинрезистентного стафилококка, энтерококка, листерий и атипичных микроорганизмов [1, 4, 5, 12, 18]. Механизм действия цефалоспоринов состоит в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий [24]. Главным недостатком этих препаратов является их высокая стоимость. Существует несколько классификаций цефалоспоринов. Самая распространенная — классификация по поколениям (генерациям).

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности. Они эффективны в отношении грамположительных кокков, за исключением метициллинрезистентных стафилококков и энтерококков. Они разрушаются под действием бета-лактамаз широкого спектра действия. По сравнению с препаратами I поколения цефалоспорины II поколения имеют более широкий антимикробный спектр, за счет более высокой активности против грамотрицательной флоры. Препараты III поколения эффективнее в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе многих штаммов синегнойной палочки и грамотрицательных анаэробов (цефтазидим и цефоперазон), но слабее действуют на грамположительные микроорганизмы и не активны в отношении метициллинрезистентных стафилококков и энтерококков. Цефалоспорины IV поколения отличаются большей устойчивостью к большинству бета-лактамаз и, вследствие этого, активностью в отношении полирезистентной микрофлоры.

Для клинической практики более удобна классификация цефалоспоринов по группам, т.е. по фармакокинетике и антимикробному спектру, предложенная Williams в 1987 г. [4, 5, 18]:

1 группа — соединения с высокой активностью в отношении грамположительных кокков, в частности стафилококка, стрептококка и пневмококка. Энтерококки являются относительно резистентными, но бо-

лее чувствительными к препаратам этой группы и цефоперазону (медоцефу), чем к цефалоспорином других групп. Препараты стабильны к стафилококковой пенициллиназе, но гидролизуются бета-лактамазами грамотрицательных бактерий. Эта группа полностью соответствует I поколению цефалоспоринов;

2 группа — соединения с высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры (кишечной палочки, протей, клебсиеллы, гемофильной палочки, менингококка, гонококка и др.). Они устойчивы к трансферабельным бета-лактамазам, но подвержены гидролизу некоторыми хромосомными бета-лактамазами;

3 группа — соединения с дополнительной активностью в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий (ацинетобактер). Некоторые из препаратов стабильны к трансферабельным бета-лактамазам грамотрицательных бактерий;

4 группа — соединения с высокой активностью в отношении бактериоидов и близких к ним анаэробных бактерий. Они не гидролизуются хромосомными и трансферабельными бета-лактамазами.

Кроме того, различают цефалоспорины с типичными и атипичными фармакокинетическими свойствами. Типичная фармакокинетика цефалоспоринов состоит в том, что они не всасываются из желудочно-кишечного тракта, вводятся внутримышечно или внутривенно, хорошо проникают в ткани, имеют короткий период полужизни, как у пенициллинов (1–2 часа), не подвергаются биотрансформации и на 75–100% выводятся в неизменном виде с мочой [1, 14, 21].

К цефалоспорином с атипичной фармакокинетикой относятся пероральные цефалоспорины (имеющие биодоступность 40–95%), метаболитически нестабильные соединения (цефалотин, цефакетрил), препараты с большим периодом полужизни (цефтриаксон, цефоницид, цефотетан) или преимущественной экскрецией с желчью (цефтриаксон и цефоперазон) [18].

Выбор препарата для антибактериальной терапии должен осуществляться с учетом следующих факторов: известный или предполагаемый возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, спектр (широкий или узкий) и характер действия (бактерицидный или бактериостатический), необходимость монотерапии или комбинированной терапии, способность проникновения в пораженные ткани в терапевтической концентрации, возможные побочные эффекты, социально-экономические факторы.

Бактериологическая идентификация этиологического агента заболевания не всегда возможна и длительна. Поэтому, как правило, руководствуются статистическими данными о наиболее частых возбудителях тех или иных инфекций [3–5, 14]. При инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи, мягких тканей и костей препаратами выбора являются цефалоспорины I и II поколения. Цефалоспорины II поколения, в частности цефуроксим (аксетин), применяются при

инфекциях, вызванных стрептококком (острый тонзиллит, рожистое воспаление, бактериальный эндокардит), грамотрицательными бактериями (внебольничные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей). Цефалоспорины III поколения обладают более высокой активностью, чем цефалоспорины I и II поколений, против грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, включая полирезистентные штаммы, но имеют низкую антианаэробную активность, а в отношении метициллинрезистентных стафилококков их активность ниже, чем у препаратов I поколения.

Как известно, все цефалоспорины являются бактерицидными антибиотиками широкого спектра действия, что позволяет использовать их в качестве средств эмпирической антибиотикотерапии. В тяжелых случаях с целью усиления антибактериального эффекта и расширения антимикробного спектра цефалоспорины рекомендуется комбинировать с аминогликозидами, например амикацином (селемицином), с которыми они обладают истинным синергизмом действия.

Цефалоспорины хорошо проникают в различные ткани и жидкости организма. Через гематоэнцефалический барьер препараты I поколения проникают плохо, в наибольшей концентрации из цефалоспоринов II поколения через этот барьер проходит цефуроксим (аксетин), из препаратов III поколения — цефтриаксон. В желчь проникают цефоперазон (медоцеф) и цефтриаксон. Даже при билиарной обструкции цефоперазон (медоцеф) создает высокую антибактериальную концентрацию в желчевыводящих путях [19].

Цефалоспорины относятся к малотоксичным антибиотикам. Наиболее частыми побочными эффектами являются их раздражающее действие на ткани (диспепсические явления при пероральном приеме, болезненность при внутримышечном введении, флебиты — при внутривенном), аллергические реакции (1—5% случаев, причем в 5—10% случаев имеется перекрестная аллергия с пенициллинами). Нейротоксические эффекты встречаются только при передозировке или кумуляции. Пероральные цефалоспорины вследствие недостаточно высокой биодоступности часто вызывают дисбактериоз кишечника. Препараты I поколения обладают нефротоксичностью. Токсическое действие на кровь (лейкопения, гранулоцитопения) некоторых цефалоспоринов обычно является слабо выраженным и преходящим.

Препарат, используемый для периоперационной антибиотикопрофилактики, должен обладать широким спектром бактерицидного действия (так как возможный возбудитель в большинстве случаев неизвестен), хорошо проникать в различные ткани и биологические жидкости, отличаться низкой токсичностью и отсутствием лекарственного взаимодействия со средствами для наркоза и миорелаксантами, быть доступным с экономической точки зрения для применения

у большого числа больных [10]. Цефалоспорины I поколения характеризуются низкой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, поэтому малоэффективны в качестве средства профилактики хирургической инфекции. Цефамандол (препарат II поколения) может вызывать тромбоцитопению, гипопротромбинемию, замедление свертывания крови и склонность к кровотечениям. Препараты III поколения (цефотаксим, цефтриаксон и др.) более эффективны при грамотрицательной инфекции, но слабо действуют на грамположительные микроорганизмы, особенно на стафилококк, являющийся частой причиной гнойных осложнений. Поэтому эти препараты мало подходят для периоперационной антибиотикопрофилактики. Всем перечисленным условиям удовлетворяет цефуроксим (аксетин) [7, 8, 10, 22, 23]. Его назначают однократно за 30—40 мин. до операции (в премедикации или при вводимом наркозе). В связи с высокой эффективностью при инфекциях различной этиологии и локализации, низкой токсичностью и экономической доступностью, цефуроксим (аксетин) рекомендуется также в качестве препарата для стартовой эмпирической антибиотикотерапии у больных с инфекциями кожи и мягких тканей, костей и суставов, верхних и нижних дыхательных путей, органов малого таза, почек и мочевыводящих путей, [3, 7, 10]. Необоснованно широкое применение препаратов III поколения приводит к развитию устойчивости у грамотрицательных бактерий и селекции резистентных штаммов грамположительных микроорганизмов, что может проявляться энтерококковой суперинфекцией и т.п.

В лечении госпитальной инфекции большое значение имеют антибиотики, активные в отношении полирезистентных возбудителей, в частности синегнойной палочки и грамотрицательных анаэробов (цефалоспорины III и IV поколений). Из препаратов III поколения цефотаксим и цефтриаксон не обладают клинически значимой антисинегнойной, а также противоанаэробной активностью. К антисинегнойным цефалоспорином относятся цефтазидим, цефоперазон (медоцеф), цефсулодин, цефпиром и цефепим (3-я группа по Williams). Цефсулодин в России не зарегистрирован. Цефтазидим и цефалоспорины IV поколения, во избежание преждевременного формирования к ним бактериальной устойчивости, рекомендуется применять, как правило, в качестве препаратов резерва и при бактериологически подтвержденной инфекции, вызванной синегнойной палочкой или другими неферментирующими бактериями. В остальных случаях при госпитальной грамотрицательной инфекции рекомендуется более дешевый цефалоспорин III поколения — цефоперазон (медоцеф) [2, 6, 9, 11, 13, 15, 20].

По данным многочисленных контролируемых сравнительных исследований, проведенных в России [9, 16, 17], из цефалоспоринов III поколения цефоперазон (медоцеф) имеет наилучшее затратно-эффективное соотношение (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная стоимость одного дня лечения цефоперазоном и другими цефалоспоридами Шпоколения

Международное название	Цефоперазон		Цефтазидим	Цефотаксим	Цефтриаксон
Торговое название	Медоцеф	Цефобид	Фортум	Клафоран	Роцефин
Цена за 1 флакон (USD)	2,5	3,3	5,8	2	15
Режим дозирования	2 г 2 раза в день	2 г 2 раза в день	2 г 3 раза в день	2 г 3 раза в день	2 г 1 раз в день
Стоимость лечения в сутки	10	13,6	34,8	12	30

Фармакоэкономический анализ по типу «минимальной стоимости» (cost minimization) показал, что стоимость применения цефоперазона значительно меньше, чем цефтазидима или цефтриаксона [16, 20]. Различия в прямой стоимости 1 флакона (по 1 г) цефоперазона и цефотаксима небольшие. Однако дополнительные преимущества цефоперазона, такие как эффективность при синегнойной и анаэробной инфекциях, отсутствие биотрансформации в печени, экскреция с желчью в высокой концентрации, являются весьма важными при почечной недостаточности, инфекциях желчевыводящих путей, органов малого таза, аспирационной и ассоциированной с искусственной вентиляцией легких пневмонией, тяжелых нозокомиальных инфекциях. Замена цефоперазона в этих случаях другим препаратом может привести к повышению стоимости лечения [16].

Осуществляя выбор цефалоспоринов с учетом их фармакологических свойств, можно существенно повысить эффективность и безопасность антибактериальной терапии и снизить ее стоимость.

Литература

1. Антибактериальная терапия : практическое руководство / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Медицина, 2000.
2. Афанасьев Б.В., Зубаревская Л.С., Шмидт А.В. и др. // Антибиотики и химиотер. — 1992. — № 8. — С. 14—15.
3. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черенькая Т.В. // Алгоритмы антибиотикотерапии. — М., 2000.
4. Белоусов Ю.Б., Мусеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Медицина, 1997.
5. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. — 2001. — М.: Медицина, 2001.
6. Богомолова Н.С., Бронская Л.К., Сорокина В.И. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — № 8. — С. 6-9.
7. Зубков М.Н. // Русский медицинский журнал. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 6-11.
8. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ниаури Д.А. и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 5. — С. 20—24.
9. Лукьянов С.В. // Фармакоэкономические аспекты медикаментозного лечения больных в современных условиях. — Новокузнецк, 2001. — С. 39—41.
10. Лукьянов С.В. // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2002. — № 2. — С. 87-89.
11. Немченко В.И. // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — № 8. — С. 9-11.

12. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. // Русский медицинский журнал. — 1997. — № 5. — С. 1367-1381.
13. Ситковский Н.Б., Гришин А.А., Кисель Н.П., Максимова КС // Лику Украины. — 1999. — № 12. — С. 37.
14. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики. Клиническая фармакология. — Смоленск, 1994.
15. Страчунский Л.С., Прохоренков П.И., Новикова Ю.А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — № 8. — С. 19-21.
16. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 10. — С. 35-41.
17. Щетинин Е.В. // Новости фармации и фармакологии. — 2000. — № 4. — С. 15-23.
18. Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны (Обзор) : Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Фармакология. Т. 20. — 1992.
19. Яковлев В.П. // Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — № 8. — С. 48-61.
20. Яковлев В.П. // Русский медицинский журнал. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 35-37.
21. Яковлев С.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 9. — С. 4-11.
22. Nooyen S.M., Overbeek B.P., Brutel de la Riviere A. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. dis. — 1994. — Vol. 13, No. 12. — P. 1033-1037.
23. Vuorisalo S., Pokela R., Syrjala H. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 1998. — Vol. 19, No. 4. — P. 234-239.
24. Wise R. Beta-lactams: cephalosporins // Antibiotic and Chemotherapy / O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. eds. — New York, 1997. — P. 202-255.

Поступила в редакцию 25.04.03.

PRATICAL CHOICE OF CEPHALOSPORINES AT THE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES

S. V. Lukjanov

Russian State Medical University (Moscow)

Summary — The review of the literature is devoted to the rationalization of the antibiotic therapy and the choice of cephalosporines at the treatment of infectious diseases. It is shown, that at high cost of cephalosporines the pharmaco-economic analysis gives the advantage to cephoperazone, effective at *Pseudomonas aeruginosa* and anaerobe infection. This medication for the lack of biotransformation in a liver, excretion with bile in high concentration can be applied at renal failure, biliary infections, pelvic infections, aspiration and pneumonias associated with mechanical ventilation and nosocomial infections. Choosing the cephalosporines following their pharmacological properties, it is possible to increase the efficiency and safety of antibacterial therapy and to lower its cost.

Pacific Medical Journal, 2006, No. 1, p. 11-13.