

The image features two thick black L-shaped brackets. One is positioned in the top-left corner, and the other is in the bottom-right corner. They are oriented towards each other, framing the central text.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины — это класс β -лактамных антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК).

❖ **Основная особенность** - большая резистентность по отношению к β -лактамазам — ферментам, вырабатываемым микроорганизмами.

❖ **Для повышения устойчивости** цефалоспоринов, расширения спектра антимикробного действия, улучшения фармакокинетических параметров были синтезированы их многочисленные полусинтетические производные. Созданы также комбинированные препараты, содержащие цефалоспорины в сочетании с ингибиторами разрушающих их ферментов.



История открытия

- Цефалоспорины были впервые выделены из культур **Cephalosporium acremonium** в 1948 году итальянским ученым **Джузеппе Бротзу** который заметил, что культуры продуцировали вещества, эффективно уничтожавшие *Salmonella typhi*, возбудителя тифа, которая имела активный фермент бета-лактамазу.
- С 1955 по 1962 г. детально изучались культуры *C. acremonium* рабочими группами Н. Florey и Е. Р. Abraham. Из продуктов обмена веществ этого гриба удалось выделить бактерицидную субстанцию - **цефалоспорин С**, ставшую исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспороановой кислоты - структурной основы цефалоспоринов.
- В 1962 г. в клиническую практику был введен первый антибиотик класса цефалоспоринов – **цефалоридин**.



Джузеппе Бротзу

Классификация цефалоспоринов

1 ПОКОЛЕНИЕ:

- **цефазолин**
- цефалотин
- цефапирин
- цефалекин
- цефадроксил
- цефрадин

2 ПОКОЛЕНИЕ:

- **цефуроксим**
- цефметазол
- цефокситин
- цефотетан
- цефамандол
- цефоницид
- цефуроксим-аксетил
- цефаклор
- цефпрозил
- лоракарбеф

3 ПОКОЛЕНИЕ:

- цефотаксим
- **цефтриаксон**
- цефтазидим
- цефоперазон
- цефтизоксим
- **цефиксим**
- цефдиторен
- цефподоксим
- цефдинир
- цефтибутен

4 ПОКОЛЕНИЕ:

- **цефепим**
- цефпиром

5 ПОКОЛЕНИЕ:

- цефтобипрол
- **цефтаролин**



Цефалоспорины 1-го поколения

У этих препаратов превосходная активность против:

➤ **Грамположительных кокков**

Пероральные цефалоспорины 1-го поколения обычно используются при неосложненных **инфекциях кожи и мягких тканей**, которые обычно обусловлены стафилококками и стрептококками.

Парентеральное введение **цефазолина** часто используется при **эндокардите**, вызванном метициллин-чувствительным *S. aureus* и для профилактики перед кардиоторакальным, ортопедическим, абдоминальным хирургическим вмешательством и хирургией органов малого таза.



Цефалоспорины 2-го поколения и цефамицины

Цефалоспорины второго поколения являются активными против:

- **Грамположительных кокков**
- **Определенных грамотрицательных бацилл**

Цефамицины - это препараты, которые первоначально производились бактериями *Streptomyces*, но в настоящее время производятся с помощью синтеза. Они, как правило, классифицируются с цефалоспорины 2-го поколения.



Эти препараты могут быть немного менее активны против грамположительных кокков, в отличие от цефалоспоринов 1-го поколения. Цефалоспорины второго поколения и цефамицины часто используются при **полимикробных инфекциях**, которые включают грамотрицательные бациллы и грамположительные кокки. Поскольку цефамицины являются активными против видов *Bacteroides*, они могут использоваться, когда подозревается наличие анаэробов (например, при **внутрибрюшном сепсисе, язвах вследствие пролежней** или **инфекциях стопы при диабете**). Однако в некоторых медицинских центрах эти бациллы более не являются достоверно восприимчивыми к цефамицинам.

Цефалоспорины 3-го поколения

Эти препараты активны против:

- ***Haemophilus influenzae* и некоторых энтеробактерий** (например, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), которые не продуцируют бета-лактамазу или бета-лактамазу расширенного спектра



Большинство цефалоспоринов третьего поколения, включая цефтриаксон и цефотаксим, также действуют против некоторых грамположительных видов, в особенности против **стрептококков**, включая некоторые штаммы с пониженной чувствительностью к пенициллину. Пероральные цефиксим и цефтибутен слабо активны в отношении *S. aureus* и, если их назначают при инфекциях кожи и мягких тканей, то использование должно быть ограничено неосложненными инфекциями, обусловленными стрептококками.

Цефтазидим активен против ***Pseudomonas aeruginosa***, но не имеет выраженной грамположительной активности. Добавление авибактама в состав цефтазидима расширяет его спектр действия.



Цефалоспорины 4-го поколения

У цефалоспорины 4-го поколения цефепима наблюдается активность против:

- **Грамположительных кокков** (подобно цефотаксиму);
- **Грамотрицательных палочек** (повышенная активность), в том числе *P. aeruginosa* (аналогично цефтазидиму), и AmpC бета-лактамаза-продуцирующих *Enterobacteriaceae*, таких как виды рода *Enterobacter* spp.

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином 3-го поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса C.



Цефалоспорины 5-го поколения

Цефалоспорины 5-го поколения цефтаролин и цефтобипрол являются активными в отношении:

- **Метицилин-резистентного *S. aureus* (MR3C)**
- **Пеницилинрезистентных стрептококков**
- **Ампицилин-чувствительного и бета-лактамазопродуцирующего *Enterococcus faecalis***

Их активность в отношении других грамположительных кокков и грамотрицательных бацилл аналогична цефалоспорином 3-го поколения.

Цефалоспорины 5-го поколения не активны в отношении *Pseudomonas* spp.

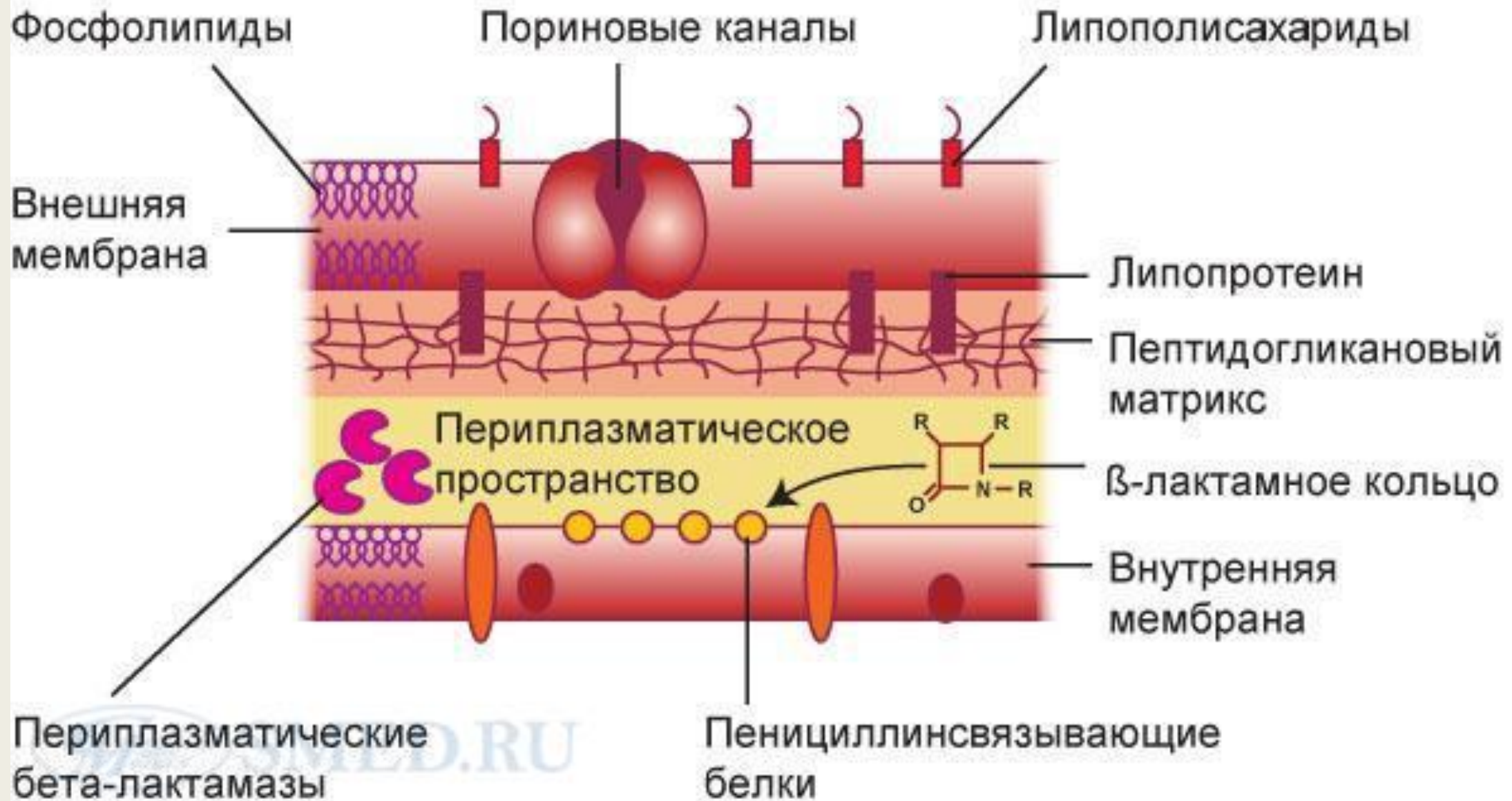


Механизм действия

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



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



Фармакокинетика

- Пероральные цефалоспорины **хорошо всасываются в ЖКТ**. Биодоступность зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим-аксетил во время всасывания гидролизуется с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу. Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.
- Цефалоспорины **распределяются во многих тканях**, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. **Способность преодолевать ГЭБ** и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов 3-го поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к 4-му поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.



Фармакокинетика

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



Показания

Цефалоспорины 1-го поколения

Основным показанием для применения **цефазолина** в настоящее время является периперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Цефалексин:

- стрептококковый тонзиллофарингит (препарат второго ряда);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.



Цефалоспорины 2-го поколения

Цефуроксим:

- внебольничная пневмония, требующая госпитализации;
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции МВП (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- периоперационная профилактика в хирургии.



Цефуроксим-аксетил, цефаклор:

- инфекции ВДП и НДП (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

Цефуроксим и цефуроксим-аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.



Цефалоспорины 3-го поколения

Цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции:

- острая гонорея;
- ОСО (цефтриаксон).

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:

- инфекции НДП;
- тяжелые формы инфекций МВП;
- тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- генерализованный сальмонеллез;
- менингит;
- сепсис.



Цефтазидим, цефоперазон

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.

- Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).

- Применение парентеральных цефалоспоринов 3-го поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМП других групп.



Цефиксим, цефтибутен

- *Инфекции МВП:* пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.
- Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.
- Инфекции ВДП и НДП (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).



Цефоперазон/сульбактам

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробноанаэробной) микрофлорой:

- интраабдоминальные инфекции и инфекции малого таза;
- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- сепсис.



Цефалоспорины 4-го поколения

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:

- инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- осложненные инфекции МВП;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- интраабдоминальные инфекции;
- сепсис.

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.



Цефалоспорины 5-го поколения

Цефтобипрол

- При инфекциях кожи и мягких тканей, где высок риск наличия MRSA.

Цефтаролин

- Внебольничная пневмония, кроме пневмонии на ИВЛ.



Побочные эффекты

Аллергические реакции:

крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок.

Гематологические реакции:

положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.

ЦНС:

судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).

Печень:

повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестааз и псевдохолелитиаз.

ЖКТ:

боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование.

Местные реакции:

болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.

Другие:

кандидоз полости рта и влагалища.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ
И
БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ !**

