



БІБЛІОТЕКА АССОЦІАЦІЇ ПЕДІАТРОВ УКРАИНЫ

АССОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРОВ УКРАИНЫ
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца

В.Г. Майданник

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

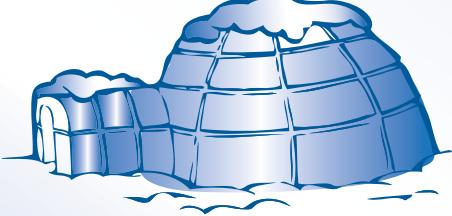
АНТИБИОТИКО- АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ

Киев - 2016

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

**Дружній,
завдяки технології Prodrug***



* Проліку

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування

З повною інформацією про препарат можна ознакомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ББК 57.3

УДК 616.24-053.2

М54

Майданник В.Г. Цефалоспорини в педіатричній практиці.- К., 2016:23.

У клінічних рекомендаціях систематизовано та узагальнено матеріал про механізм впливу цефалоспоринів на мікроорганізми, представлено їх класифікацію та особливості клінічного і бактеріологічного застосування при різних захворюваннях у дітей. З позиції доказової медицини і з урахуванням результатів мета-аналізів представлена сучасні підходи до лікування та профілактики захворювань у дітей за допомогою цефалоспоринів.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Бережний В.В. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 Київської національної медичної академії послядипломної освіти імені П.Л. Шупика;

Лукашук В.Д. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №5 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Одним з найважливіших досягнень в історії лікування бактеріальних інфекцій є створення і впровадження в клінічну практику антибіотиків класу цефалоспоринів. Розробку цефалоспоринів пов'язують з роботами італійського вченого Giuseppe Brotzu (1895-1975), який припустив на початку 40-х років минулого століття, що періодичне самоочищення стічних вод в Сардинії обумовлено інгібуючою активністю особливих мікроорганізмів. У 1945 році йому вдалося виділити гриб *Cephalosporium acremonium* (в даний час називається *Acremonium chrysogenum*), який мав виражену антибактеріальну активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Наступним етапом (з 1955 по 1962 рр.) стало детальне вивчення *C. acremonium* робочими групами H. Florey і E.P. Abraham. З продуктів обміну речовин цього гриба вдалося виділити бактерицидну субстанцію - цефалоспорин C, що стала вихідною речовиною для отримання 7-аміноцефалоспоранової кислоти - структурної основи цефалоспоринів [A.I. Синопальников, О.В. Фесенко, 1997; Farber, Moellering, 1982].



Giuseppe Brotzu (1895-1975)

У 1962 році в клінічну практику був введений перший антибіотик класу цефалоспоринів - цефалоридин. Однак широке клінічне застосування цефалоспоринів почалося тільки в кінці 70-х років минулого століття. В даний час налічується більше 50 цефалоспоринів, тому немає нічого дивного в тому, що лікар відчуває чималі труднощі при виборі потрібного препарату відповідно до показань. У зв'язку з цим метою даних клінічних рекомендацій є об'єктивна оцінка можливостей цефалоспоринів в сучасній педіатричній практиці [Harrison, Bratcher, 2008].

Хімічна структура цефалоспоринів. Цефалоспорини представляють собою біциклічні сполуки, що складаються з бета-лактамних і дигідротіазінового кілець. Обидва кільця і становлять 7-аміноцефалоспоранову кислоту (7-АЦК) - загальне ядро молекули цефалоспоринів. При цьому модифікація хімічної структури 7-АЦК супроводжується суттевими змінами властивостей (антибактеріальної активності, параметрів фармакокінетики та ін.) відповідної сполуки (рис. 1).

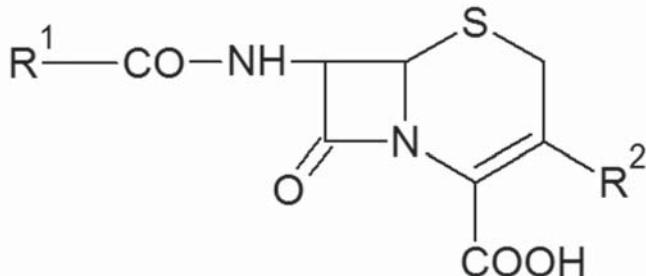


Рис. 1. Хімічна структура цефалоспоринів

Механізм дії цефалоспоринів. Антибактеріальна активність цефалоспоринів, як і інших бета-лактамних антибіотиків, принаймі частково, обумовлена гальмуванням синтезу пептидоглікану - структурної основи мікробної стінки. Пептидоглікані представляють собою довгі полісахаридні ланцюги зі своєрідною сітчастою просторовою конформацією, в яких чергаються залишки N-ацетилглюкозамін (NAG) і N-ацетілмурамінової кислоти (NAM). NAG- і NAM-пентапептідні залишки пептидогліканів синтезуються в цитоплазмі мікробної клітини і транспортуються через цитоплазматичну мембрани (рис. 2). Далі ці залишки вбудовуються в існуючий пептидоглікановий ланцюг (в процесі росту і поділу клітини) за участю різних ензимів - транспептидаз, карбоксипептидаз, ендопептідаз. Власне ці ензими, що знаходяться в цитоплазматичній мембрані, є місцем реалізації антибактеріальної активності (мішенями) бета-лактамних антибіотиків, в тому числі цефалоспоринів; вони отримали назву «пеніцилінзв'язуючі білки» (penicillin-binding proteins - PBP). В результаті утворення «тривалого» ковалентного зв'язку бета-лактами і PBP останні інактивуються. При цьому ефект призначуваного бета-лактаму залежить від того, які PBP інактивуються і яку роль вони відіграють у синтезі пептидоглікану і виживанні мікробної клітини. Важливо також підкреслити, що бактерицидний ефект цефалоспоринів реалізується тільки в процесі росту і розмноження мікроорганізмів, тоді як клітини в стані «спокою» невразливі для дії антибіотиків.

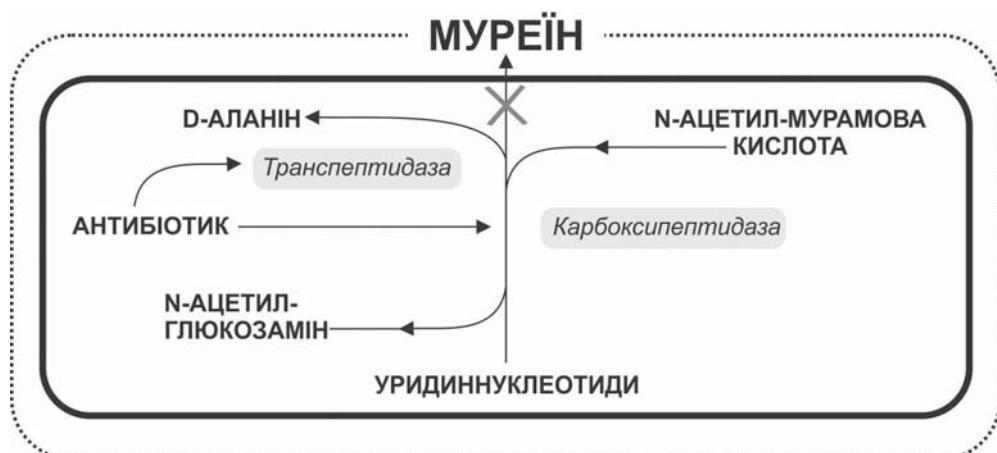


Рис. 2. Механізм дії цефалоспоринів

Класифікація цефалоспоринів. Існує кілька класифікацій цефалоспоринів – в залежності від способів введення і спектру дії. Однак найбільш поширеним є поділ цефалоспоринів в залежності від періоду впровадження в клінічну практику. Усередині цієї класифікації основні групи препаратів, в свою чергу, поділяються на підгрупи за способом застосування.

Найбільш вдалою є класифікація цефалоспоринів, в якій враховано спектр антимікробної активності препаратів (табл. 1). На сьогодні загальноприйнятою є класифікація цефалоспоринів, за заякою всі препарати цієї групи поділяють на 5 поколінь. В основу цієї класифікації покладена спільність спектрів антимікробної активності препаратів. При цьому в кожному поколінні (генерації) цефалоспоринів виділяють препарат-прототип, властивості якого використовують при створенні нових сполук: I-е покоління – цефазолін, II-е – цефуроксим, III-е – цефотаксим, IV-е – цефепим, V-е покоління – цефтобіпрол (цефтаролін).

Цефалоспорини I-го покоління (табл. 2) характеризуються відносно вузьким спектром антимікробної дії, переважно відносно грампозитивних коків. Як правило, це альтернативні препарати для хворих, що не переносять пеніцилін (незважаючи на те що в 5-10% випадків відзначається перехресна реактивність). Більш ефективно впливають на *Staphylococcus aureus* в порівнянні з цефалоспоринами II і III поколінь. Недостатньо ефективні при інфікуванні *Haemophilus*

Таблиця 1

Порівняльна характеристика антимікробної активності цефалоспоринів (P.Periti, 1996)

Покоління цефалоспоринів	Чутливість мікроорганізмів	
	грамнегативних	грампозитивних
I	++++	+
II	+++	++
III	+	+++
IV	++	++++

influenzae, що обмежує їх використання.

Цефалоспорини II-го покоління (табл. 2) демонструють варібельну активність по відношенню до грампозитивних коків і більш виражену дію проти грамнегативних бактерій. Незважаючи на відносно високу активність цефаміцінов щодо грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, їх також відносять до цефалоспоринів II-го покоління. Вони мають більш широкий спектр дії, зокрема пригнічують ріст безлічі грамнегативних мікроорганізмів (велика частина штамів *H. influenzae* чутливі до цих антибіотиків). Добре переносяться хворими при прийомі регос (зазвичай ці антибіотики приймають 2 рази на день). Погано проникають в спинномозкову рідину, що обмежує їх використання при інфекціях ЦНС. Неefективні при інфекціях, викликаних синьогнійною паличкою.

Таблиця 2

Антибіотики цефалоспоринового ряду

I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління	V покоління
Парентеральні				
Цефазолін Цефалотін	Цефуроксім Цефамандол Цефокситін Цефотетан Цефметазол	Цефотаксим Цефтіаксон Цефтазідім Цефоперазон Інгібиторозахищенні цефалоспорини: Цефоперазон/сульбактам	Цефепім Цефліром	Цефтобіпрол Цефтаролін
Пероральні				
Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим аксетил Цефаклор	Цефіксим (Цефікс) Цефтибутен Цефподоксім проксестил (Цефодокс)		

Цефалоспорини, що мають виражену бактерицидну дію на грамнегативні мікроорганізми, об'єднані в рубрику цефалоспоринів III-го покоління (табл. 2). Частина з них характеризується обмеженою активністю щодо грампозитивних коків, особливо метицилін-резистентних штамів *S. aureus* (MRSA). Вони мають широкий спектр дії, зокрема ефективно впливають на грамнегативні бактерії. Менш ефективно впливають на грампозитивні мікроорганізми в порівнянні з цефалоспоринами I і II покоління. Можливе досягнення дуже високого вмісту антибіотиків цієї групи в крові і спинномозковій рідині, в той час як для інгібування розмноження бактерій потрібні мінімальні концентрації. Деякі антибіотики цієї групи ефективно впливають на синьогнійну паличку (наприклад цефтазидим). Застосовуються за багатьма терапевтичними показаннями, мають мінімальну токсичність (порівнянно з токсичністю цефалоспоринів попередніх поколінь). Деякі препарати даної групи достатньо вводити 1 раз на день. Але препарати даної групи більш дорогі.

Цефепім і цефліром (IV-е покоління цефалоспоринів; табл. 2) демонструють найбільш широкий спектр антимікробної активності, що включає грампозитивні коки і грамнегативні бактерії (більшість представників сімейства Enterobacteriaceae, *P.aeruginosa*).

Цефалоспорини V покоління (цефтобітрол, цефтаролін) – діють бактерицидно, порушуючи синтез клітинної стінки мікроорганізмів. Мають широкий спектр дії щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, штамів, резистентних до аміноглікозидів і цефалоспоринових антибіотиків III покоління. Високоустойчиві до гідролізу більшості бета-лактамаз і швидко проникають в грамнегативні бактеріальні клітини. Усередині бактеріальної клітини молекулярної мішенню є пеніцилін-зв'язуючі білки. Відрізняються ще більш широким спектром мікробіологічної активності, спрямованим, на відміну від представників попередніх поколінь, ще й на лікування MRSA *S. aureus*.

Фармакологія цефалоспоринів. Основні фармакологічні властивості цефалоспоринів представлені в табл. 3. Ряд препаратів (цефалексин, цефуроксим та ін.) здатні абсорбуватися в шлунково-кишковому тракті. Цефалоспорини для парентального введення можуть бути призначенні як внутрішньовенно, так і внутрішньом'язово (цефалотин показаний тільки для внутрішньовенного введення). При цьому необхідно зазначити, що внутрішньом'язове введення більшості цефалоспоринів досить болю-

Таблиця 3

Фармакінетика цефалоспоринів I-III поколінь

Препарат	Середні терапевтичні дози	Період напіввиведення, год	Концентрація в цереброспінальній рідині, мг/л	Зв'язування з білками плазми, %	Шляхи виведення
I-го покоління					
цефазолін	1 г кожні 8 год	1,8		80	Нирки
цефалотин	1-2 г кожні 4-6 год	0,6		71	Нирки
цефалексин	0,5 -1 г кожні 6 год	0,9		10	Нирки
II-го покоління					
цефамандол	1-2 г кожні 4-6 год	0,8		75	Нирки
цефаклор	0,25-0,5 г кожні 8 год	0,8		25	Нирки
цефуроксим аксетіл	0,25-05 г кожні 12 год	1,3		35	Нирки
III-го покоління					
цефотаксим	2 г кожні 6-8 год	1,0	5,6-44	35	Нирки
цефтазидім	2 г кожні 8 год	1,8	0,5-30	17	Нирки
цефтріаксон	1-2 г кожні 24 год	8,0	1,2-39	83-96	Нирки-50% Жовч-40%

че, в зв'язку з чим в якості розчинника рекомендують використовувати лідокаїн.

Цефалоспорини легко проникають в різні тканини і середовища організму, включаючи легені, органи малого тазу, перикард, очеревину, плевру, синовіальні оболонки. З терапевтичних позицій велике значення має здатність ряду цефалоспоринів (цефтріаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим) проникати в цереброспінальну рідину.

Більшість цефалоспоринів виводяться нирками; при цьому в сечі концентрація цих препаратів у багато разів перевищує мінімально інгібуючі для більшості актуальних збудників інфекцій сечових шляхів. Внаслідок цього в лікуванні останніх можна з успіхом використовувати середньотерапевтичні дози цефалоспоринів, але при зниженні клубочкової фільтрації необхідна відповідна корекція дози антибіотика, що вводиться. Винятком з цього правила є цефтриаксон і цефоперазон, які екскретуються переважно з жовчю. Ці препарати не видаляються при гемодіалізі, тому при проведенні цієї процедури не потрібно додаткового збільшення дози антибіотика.

При захворюваннях печінки, навіть під час відсутності асциту і його впливу на розподіл антибіотика, суттєво порушується фармакокінетика більшості цефалоспоринів.

На відміну від фторхінолонів і аміноглікозидів цефалоспорини не мають дозозалежної бактерицидної дії. При прийомі препаратів швидко досягається максимальна концентрація їх у сироватці крові з подальшим зниженням її нижче мінімальної інгібуючої: період напіввиведення більшості цефалоспоринів становить 0,5-2 год, і лише у цефтриаксону досягає 8 год. У зв'язку з цим, а також з непостійним і нетривалим постантібіотичним ефектом необхідно суверо дотриму-

ватися рекомендацій щодо кратності введення цефалоспоринів.

Цефалоспорини I-го покоління. Цефалоспорини I-го покоління мають високу активність проти грампозитивних коків і помірну щодо *M.catarrhalis*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*. Штами *Bacteroides fragilis* резистентні до дії цефалоспоринів I-го покоління. Препарати цієї групи практично неактивні щодо *H.influenzae*, MRSA стафілококів, пневмококів і ентерококів. Антибактеріальна активність цефалоспоринів I-го покоління, що вводяться всередину і парентерально, практично однаєва.

Цефалотин - антибіотик, призначений для парентерального введення, який добре розподіляється в різних тканинах і середовищах організму, за винятком цереброспінальної рідини. Цефалотин менш за інші цефалоспорини I-го покоління схильний до гідролізу стафілококових бета-лактамаз, в зв'язку з чим його вважають оптимальним антибіотиком класу цефалоспоринів для лікування стафілококового ендокардиту та інших неменінгальних інфекцій стафілококового походження.

Цефазолін по спектру антимікробної активності близький до цефалотину (об'єктивно останній більш ефективний щодо *E.coli* і *Klebsiella spp.*). Цефазолін більш вразливий для деградуючої дії стафілококових бета-лактамаз. Завдяки поліпшеним фармакокінетичним показникам, що дозволяє призначати препарат 3 рази на добу, має добру переносимість при внутрішньовенному і внутрішньом'язовому введенні. Цефазолін залишається найпопулярнішим цефалоспорином I-го покоління для парентерального введення.

Цефалексин - антибіотик, призначений для прийому всередину, що має здатність швидко абсорбуватися з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові відзначається через 1 год після прийому у дозуванні 0,5 г. Період напіврозпаду цефалексину в сироватці крові становить близько 50 хв. Більше 90% препарату за допомогою клубочкової фільтрації та канальцевої секреції виводиться із сечею у незміненому вигляді. Цефалексин легко проникає в інтерстиціальну і внутрішньоочну рідини, слизову оболонку і секрет навколоносових пазух, але погано - в цереброспінальну рідину.

Цефалоспорини I-го покоління з успіхом використовують при лікуванні стафілококових і стрептококових інфекцій (за винятком інфекцій, що викликаються ентерококами). У загальному вигляді це - інфекційні захворювання шкіри і м'яких тканин, стрептококовий фарингіт, позалікарняна пневмонія пневмококової етології. Антибіотики цієї групи неефективні при захворюваннях, обумовлених *H.influenzae* і *M.catarrhalis* (синусити, середній отит, загострення хронічної обструктивної хвороби легень). Цефалоспорини I-го покоління дають виражений ефект при лікуванні позалікарняних неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів.

З урахуванням особливостей спектра антимікробної активності (нечутливість грамнегативних мікроорганізмів) і фармакокінетики (непроникність гематоенцефалічного бар'єру) цефалоспорини I-го покоління визнають безперспективними для застосування в рамках емпіричної терапії нозокомійальних (госпітальних) інфекцій та менінгіту.

Завдяки доведеній ефективності щодо тривалого періоду напіввиведення і невисокої вартості цефазолін досить широко використовують як профілактичний засіб при проведенні «чистих» оперативних втручань. У той же час цефалоспорини I-го покоління не рекомендується призначати при колоректальних операціях, апендектомії, в разі загрози інфікування MRSA штамами

S.aureus.

Цефалоспорини II-го покоління. Цефалоспорини II-го покоління, що мають певну активність відносно стафілококів і «неентерококкових» стрептококків, також мають виразну бактерицидну дію на *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.meningitidis* і *N.gonorrhoeae*. Окремі препарати цієї групи активні (*in vitro*) проти представників сімейства Enterobacteriaceae.

Розглядаючи цефалоспорини II-го покоління, доцільно виділяти справжні цефалоспорини і цефаміціни (цефокситин, цефотетан, цефметазол). Останні на відміну від справжніх цефалоспоринів недостатньо активні щодо стафілококків і стрептококків, але високоефективні проти деяких мікроорганізмів сімейства Enterobacteriaceae, *Bacteroides* spp. і особливо *B.fragilis*.

Цефамандол придатний для парентерального введення. Він містить метілтіотетразольну групу, тому токсичний. Цефамандол має високу активність відносно *S.aureus*, але піддається гідролізний деградації під впливом TEM-1, що продукується *H.influenzae*.

Цефуроксим резистентний до дії бета-лактамаз *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, окрім представників сімейства Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter freundii*). Поступаючись цефалоспоринам I-го покоління у вираженості бактерицидної дії на *S.aureus*, цефуроксим більш активний щодо *S.pneumoniae* і *S.pyogenes*. Це єдиний представник цефалоспоринів II-го покоління, здатний проникати в цереброспінальну рідину. Однак, згідно з результатами порівняльних досліджень ефективності цефуроксиму і цефтіаксону (цефалоспорин III-го покоління) при лікуванні менінгіту у дітей, при застосуванні цефуроксиму відзначалися більш тривалий період бактеріологічного одужання і більш висока частота побічних реакцій.

Цефаклор призначений для прийому всередину, його фармакокінетичні характеристики аналогічні таким цефалексину. На відміну від останнього цефаклор високоефективний щодо *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*. Препарат руйнується під дією бета-лактамаз, що продукуються окрімими штамами *H.influenzae* і *M.catarrhalis* (TEM-1 і VGO-1 відповідно).

У зв'язку з вираженою активністю цефуроксиму відносно *H.influenzae* і *M.catarrhalis*, включаючи бета-лактамазопродукуючі штами, а також *S.pneumoniae* віправдане призначення препарату при пневмонії. Цефуроксим може бути використаний також при лікуванні ускладнених синуситів, інфекційних захворювань м'яких тканин, неускладнених інфекцій сечових шляхів. Препарат ефективний при лікуванні менінгіту, що обумовлений *H.influenzae*, *N.meningitidis* і *S.pneumoniae*. Однак, з огляду на той факт, що цефалоспорини III-го покоління легше проникають в цереброспінальну рідину і виявляють більш високу антибактеріальну активність щодо потенційних збудників менінгіту, їх вважають препаратами вибору в даній клінічній ситуації.

Хоча спектр дії цефамандола близький до такого у цефуроксиму, через незадовільні показників фармакокінетики, низької активності щодо *H.influenzae* і токсичності препарат рідко застосовують у клінічній практиці.

Цефамандол і цефуроксим недоцільно призначати в рамках емпіричної терапії нозокоміальної пневмонії або інших госпітальних інфекцій, найчастіше пов'язують з *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus* spp., *P.aeruginosa*. У цих мікроорганізмів дуже швидко виникає резистентність до цефалоспоринів II-го покоління внаслідок індуцібельної продукції хромосомних бета-лактамаз.

Цефокситин, цефотетан і цефметазол зарекомендували себе як високоефективні препарати в лікуванні інтраабдомінальних інфекцій, гінекологічних захворювань, змішаних аеробно-анаеробних інфекцій м'яких тканин, гнійних ускладнень цукрового діабету. Ці стани найчастіше

асоціюються з грамнегативними факультативними мікроорганізмами і анаеробами, перш за все *B.fragilis*. Однак в останні роки з'явилися повідомлення про поширення резистентних до цефаміціновим антибіотиків штамів *B.fragilis* (близько 15%). У зв'язку з цим при розвитку загрозливих для життя інфекційних ускладнень, зумовлених *B.fragilis*, лікування цефокситин і іншими цефалоспоринами може бути розпочато тільки після визначення чутливості до них збудника. У випадках виділення резистентних до цефаміціновим антибіотиків штамів *B.fragilis* перевагу відають метронідазолу і карбапенемам (іміпенем, циластатин).

Цефаміцінові антибіотики не володіють високою активністю проти *S.aureus* і досить швидко інактивуються бета-лактамазами, що продукуються мікроорганізмами родини Enterobacteriaceae. У зв'язку з цим недоцільно застосовувати ці препарати при лікуванні нозокоміальних інфекцій. Подібно цефалоспоринів I-го покоління цефаміцінові антибіотики не показані як профілактичний засіб при проведенні хірургічних операцій.

Цефалоспорини III-го покоління. На сьогодні цефалоспорини III-го покоління справедливо займають одну з ключових позицій в хіміотерапії інфекційних захворювань. З мікробіологічної точки зору цефалоспорини III-го покоління характеризуються наступними ознаками.

Виражена антибактеріальна активність проти ентеробактерій, включаючи мультирезистентні проблемні мікроорганізми (*Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*). Розширеній спектр дії відносно грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *P.aeruginosa* і *Citrobacter freundii*. При цьому, однак, слід враховувати варіабельну чутливість клінічних ізолятів до даних антибіотиків.

Сильніша антибактеріальна дія на грамнегативні мікроорганізми спостерігається у всіх без винятку цефалоспоринів III-го покоління у порівнянні з цефалоспоринами I-го і II-го поколінь з помітно більш слабкою активністю щодо грампозитивних коків (стафілококів).

Цефотаксим активний відносно *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, *Neisseria spp.*, помірно активний щодо *S.aureus*. Препарат високоефективний проти *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.* та інших представників сімейства Enterobacteriaceae, що не продукують бета-лактамази. Цефотаксим не виявляє клінічно значущої антисевромонадної активності (*P.aeruginosa*, несі-негнойної псевдомонади).

Цефтриаксон характеризується як найактивніший цефалоспорин III-го покоління щодо деяких мікроорганізмів - *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*. Препарат має унікальні фармакокінетичні характеристики. У порівнянні з більшістю цефалоспоринів, період напіввиведення яких, що визначає кратність введення, становить 0,5-2 год, у цефтриаксону цей показник дорівнює 8 год. У зв'язку з цим препарат можна вводити один раз на добу.

Одна з основних вимог, що пред'являються до антибіотиків, які використовують при лікуванні менінгіту, це здатність проникати через гематоцефалічний бар'єр. Якщо м'яка мозкова оболонка інтактна, то концентрація цефтриаксону в цереброспінальній рідині відносно невелика, проте при розвитку менінгіту вона значно зростає. Вміст лікарської речовини в цереброспінальній рідині при цьому досягає 7-11% від його концентрації в сироватці крові, що в 5-10 разів перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію для актуальних збудників гнійного менінгіту.

Далі перераховані цефалоспорини III-го покоління з підкресленою активністю щодо *P.aeruginosa*.

Цефоперазон: близько 50% клінічних ізолятів синьогнійної палички виявляються чутливими до препарату. Цефоперазон виявляє меншу в порівнянні з цефотаксимом активність по відношенню

до грампозитивних коків і грамнегативних паличок. Препарат активно зв'язується з білками плазми, характеризується відносно невеликим обсягом розподілу і, незважаючи на досягнення високої концентрації в сироватці крові, не проникає в цереброспінальну рідину.

Цефтазидим характеризується низькою чутливістю до більшості індуцибельних бета-лактамаз, має виражену активність щодо грамнегативних бактерій, включаючи синьогнійну паличку. У порівнянні з іншими представниками цефалоспоринів III-го покоління має найменш виражену бактерицидну дію на *B.fragilis* і стафілококи (15-25%).

Особливе значення в клінічній практиці має висока активність цих антибіотиків відносно грамнегативних мікроорганізмів, часто резистентних до більшості інших бета-лактамів. Оскільки ці мікроорганізми, перш за все аеробні грамнегативні палички, в окремих випадках є збудниками позалікарняних інфекцій, очевидно, що цефалоспорини III-го покоління недоцільно призначати в даних клінічних ситуаціях. Ці препарати можна застосовувати лише у випадках важкого перебігу позалікарняної інфекції (з великою часткою ймовірності асоціюється з *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *K.pneumoniae* і ін.).

Цефалоспорини III-го покоління часто призначають в рамках емпіричної терапії у хворих з нейтропенією та лихоманкою (як правило, це комбінація цефтазидиму і аміноглікозидів). Завдяки широкому спектру антибактеріальної активності цефалоспорини III-го покоління застосовують також при лікуванні ряду специфічних інфекційних захворювань. Одноразове введення цефтриаксону - високоефективний метод лікування шанкроїду. Препарат чудово зарекомендував себе і при лікуванні хвороби Лайма (кардиту, артритів, неврологічних розладів).

Висока бактерицидна активність цефтриаксону по відношенню до представників сімейства *Streptococcaceae* (включаючи ентерококи) дозволяє розглядати його як альтернативу традиційних схем антибактеріальної терапії стрептококового ендокардиту. Цефалоспорини III-го покоління нерідко призначають хворим на гострий цистит або піелонефрит, якщо попередня терапія виявилася неефективною.

Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства з лікування позалікарняної пневмонії у дітей [Harris et al., 2011] в якості альтернативи амоксициліну було запропоновано використовувати амоксиклав, цефалоспорини (цефподоксим, цефиксим, цефаклор та ін.) та макроліди (ерітроміцин, азитроміцин, кларитроміцин) [B].

Підставою для вказаних рекомендацій стало, перш за все, міжнародне, багатоцентрове, порівняльне, рандомізоване відкрите дослідження, яке було проведено у дітей віком від 3 місяців до 11,5 років, хворих на позалікарняну пневмонію [Klein, 1995]. Під спостереженням авторів перебувало 292 хворих на пневмонію, котрі були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала цефподоксим проксетил (по 8 мг/кг два рази на день), а друга - амоксицилін/клавуланат (по 40 мг/кг амоксициліну 3 рази на день). Тривалість лікування склала 10 днів [Klein, 1995]. Патогенні мікроорганізми були ізольовані в 59 випадках, зокрема *Haemophilus influenzae* (47,5%), *Streptococcus pneumoniae* (23,7%), *Moraxella catarrhalis* (11,9%) та *Haemophilus parainfluenzae* (6,8%). Інші мікроорганізми, які були виявлені, становили 10,2%. При цьому не було виявлено мікроорганізмів резистентних до цефподоксиму. Клінічна ефективність в кінці лікування лобарної пневмонії в групі дітей, які отримували цефподоксим проксетил становила 95,9%, тоді як у групі хворих, котрі отримували амоксицилін/клавуланат – у 92,6%. При бронхопневмонії клінічна ефективність цефподоксима проксетила була оцінена високою у 94,5% дітей, тоді як в групі хво-

рих, що отримували амоксицилін/claveulanat – у 98,1% [Klein, 1995].

Цефпідоксим проксетил, як відомо, є діючою речовиною препарата цефодокс (компанія «Мегаком»), який є напівсинтетичним цефалоспориновим антибіотиком III покоління для перорального застосування.

Цефодокс має бактерицидну дію на широке коло грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (включаючи пеніциліназопродукуючі, але не метицилінрезистентні штами), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp.* (групи C, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включаючи бета-лактамазопродукуючі штами), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т.ч. пеніциліназопродукуючі штами), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаеробів (*Peptostreptococcus magnus*) та ін. [В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005; А.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, 2007; Fulton, Perry, 2001].

Бактерицидна дія цефодоксу обумовлена його здатністю до ацетилювання мембраних транспептидаз клітинної стінки мікроорганізмів. Внаслідок цього порушується утворення клітинних стінок мікроорганізмів, що ділиться. До цефодоксу малоочутливі анаероби та нечутливі більшість штамів ентерококів, клостридій, мікоплазм, легіонел, хламідій, метицилін-резистентні штами стафілококів. Цефпідоксим не руйнується β -лактамазами грамнегативних бактерій [В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005; А.П. Волосовець С.П. Кривопустов, 2007; Fulton, Perry, 2001].

Цефодокс швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність становить близько 52%. Максимальна концентрація цефодоксу у сироватці крові досягається через 2-3 години, що забезпечує досить високу швидкість антибактеріальної відповіді.

Цефодокс проникає в тканини, в т.ч. мигдалини, легені та рідини, утворюючи в них концентрацію, яка перевищує мінімальну пригнічуочу концентрацію (МПК90) для більшості мікроорганізмів. Найбільш високі концентрації цефодоксу створюються в легеневій тканині, слизовій оболонці бронхів та в плевральній запальній рідині. Так, концентрація цефпідоксму у легеневій тканині через 6-8 годин в багато разів вище МПК90 для наступних респіраторних збудників: *M.catarrhalis* – в 2 рази, *H.influenzae* та *S.pneumoniae* – в 20 разів, *S.pyogenes* – приблизно в 70 разів, що забезпечує високий рівень ерадикації мікроорганізмів [Fallon et al., 2008].

Цефодокс виводиться переважно з сечею. Період напіввиведення становить 2,09-2,84 годин. Приблизно 90% препарату протягом 12 годин після прийому екскретується з сечею.

Фармакокінетика препарату визначається його хімічною формулою проліків (prodrugs), яка після абсорбції в тонкому кишечнику деестерифікується, перетворюючись в активний метаболіт «цефпідоксим». Наявність неактивної форми антибіотика в просвіті кишечнику дозволяє мінімізувати внутрішньокишкову дію на кишковий мікробіоценоз пацієнта [Kakumanu et al., 2008].

При пневмоніях добова доза цефодоксу для дітей і підлітків старше 12 років дорівнює 400 мг, що поділяють на 2 прийоми. Дітям, починаючи з 5-місячного віку, цефодокс призначається у добовій дозі 10 мг/кг. Препарат приймається одночасно з вживанням їжі. Інтервал між прийомами становить 12 годин.

Дітям віком до 12 років призначають цефодокс у вигляді порошку для приготування суспензії, по 50мг/5мл або по 100мг/5мл (максимальна добова доза для дітей віком до 12 років – 400 мг). Термін лікування залежить від важкості захворювання та визначається лікарем індивідуально для

кожного хворого.

В Україні проведені дослідження показали, що при позалікарняній пневмонії на фоні терапії цефодоксом виявлений високий позитивний клінічний ефект у 88% хворих дітей, а помірний – у 10,2% [А.П. Волосовець та співавт., 2011]. Це проявлялося зменшенням інтоксикації та респіраторної симптоматики. При цьому стійка нормалізація температури спостерігася уже на 2–3 добу після призначення препарату. Клінічні прояви задишки зменшилися практично у всіх обстежених дітей, кашель на кінець лікування цефодоксом залишався у 14,2% дітей у вигляді нечастого продуктивного кашлю. Нормалізація фізикальних змін в легенях відмічалась практично у всіх обстежених дітей на кінець лікування. Застосування цефодоксу показало його добру переносимість у дітей [А.П. Волосовець та співавт., 2011].

Нами проведене дослідження для оцінки ефективності використання цефодоксу в різних схемах лікування гострих затяжних бронхітів і нетяжких пневмоній у дітей [В.Г. Майданник та співавт., 2014]. Під спостереженням перебувало 2 групи пацієнтів: I група – 10 дітей із затяжними бронхітами (28,6%), II група – 25 пацієнтів (71,4%) з нетяжким перебігом пневмонії. Хворі II групи отримували цефодокс за ступінчастою схемою терапії на 3–4 день лікування після парентерального введення цефтриаксону (5 ± 2 дні), а хворі I групи отримували цефодокс протягом усього лікування (6 ± 1 днів). Оцінка ефективності терапії проводилася на 0-1, 3-5 та 8-10 день лікування на підставі клініко-рентгенологічних показників і 4 міжнародних шкал (ШОВП, WURSS-21, IMOS, IMPSS) [В.Г. Майданник та співавт., 2014].

За шкалою ШОВП відзначається тенденція до збільшення показників на 8-10 день лікування в порівнянні з 3-5 днями: індекс позалікарняної пневмонії підвищився на 54,3% (I група), на 38,2% (II група), респіраторний індекс (I група – на 41,4%, II група – на 29,9%), показники шкали самоочуття пацієнта (I група – на 90,0%, II група – на 61,6%). Отримані результати свідчать про позитивну динаміку перебігу захворювання і про регресію основних симптомів. За шкалою IMOS (оцінці лікаря) вписано з повним одужанням 10% пацієнтів I групи; зі значним поліпшенням 90% дітей I групи і 84% дітей II групи; з покращенням легкого або помірного ступеня 16% пацієнтів II групи.

Таким чином, проведене дослідження оцінки ефективності і переносимості цефодоксу у дітей із затяжними бронхітами і легкими пневмоніями показало, що препарат має високу клініко-рентгенологічну ефективність і може бути рекомендований для широкого застосування в лікуванні таких хворих [В.Г. Майданник та співавт., 2014].

Отже, проведені дослідження свідчать про досить високу ефективність і безпеку застосування цефодоксу при лікуванні неускладнених позалікарняних пневмоній у дітей. Препарат можна рекомендувати до призначення дітям, хворим на позалікарняну пневмонію, при I-II ступені тяжкості відповідно до класифікації за відсутності ускладнень, а також як альтернативу амоксициліні.

Необхідно також зазначити, що на основі окремих досліджень встановлено, що ефективність застосування амоксициліну/клавуланової кислоти у дітей, хворих на позалікарняну пневмонію, зіставимо з азитроміцином і цефподоксимом, але більш ефективний, ніж амоксицилін [Ib] [Kabra et al., 2006; Hazir et al., 2008].

Ступінчасти антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній у дітей, особливо у випадках госпіталізації, передбачає на першому етапі призначення антибактеріальних препаратів паренте-

рально, а надалі, після досягнення клінічного ефекту, перехід на введення того ж антибактеріального препарату перорально. Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика виникає через 2-4 дні від початку лікування.

Основними вимогами до переходу на пероральне введення антибіотика:

- наявність антибіотика в оральній і парентеральній формах;
- ефект від парентерального введення АБ;
- стабільний стан хворого;
- можливість приймання препарату всередину;
- відсутність патології з боку кишечнику;
- висока біодоступність антибіотика, що приймається всередину.

Основні критерії до переходу на пероральне введення антибіотика:

- нормальна температура під час двох послідовних вимірювань з інтервалом 8 год.
- зменшення вираженості задишки.
- непорушена свідомість.
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання.
- відсутність порушень всмоктування в шлунково-кишковому тракті.
- згода (налаштованість) пацієнта на пероральне приймання препаратів.

Відповідно до рекомендацій Американського товариства з дитячих інфекційних хвороб (PIDS) та Американського товариства спеціалістів з інфекційних захворювань (IDSA) для лікування позалікарняної пневмонії у дітей, що госпіталізовані в соматичні відділення, при мінімальній резистентності пневмококів, супутніх захворюваннях та прийомі антибіотиків в останні 3 міс. найбільш оптимально використовувати такі парентеральні препарати цефалоспоринового ряду, як цефтіраксон і цефотаксим. Їх антимікробний спектр багато в чому схожий і охоплює майже всіх збудників тяжких позалікарняних інфекційних захворювань, у тому числі й бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. В подальшому, за наявності відповідних показань можна переходити на пероральний прийом препарату цефодокс.

Необхідно відзначити, що цефодокс з високою ефективністю застосується для лікування дітей, хворих на гнійні синусити [В.В. Бережний та співавт., 2007] та інших ЛОР-органів [А.Л. Косаковський, І.А. Косаковська, 2012], патологію бронхолегеневої системи [О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, 2008; І.Б. Щербак, 2013].

Цефіксим характеризується широким спектром бактерицидної дії проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи деякі анаероби (табл. 4). Відзначимо, що при контролльній точці для визначення чутливості до цефіксиму 1 мг/л і менше (за критеріями NCCLS), середньозважене значення мінімальних інгібуючих концентрацій (МПК90) щодо високочутливих до антибіотика патогенів знаходиться в діапазоні від 0,03-0,94 мг/л (максимальна концентрація препарату в крові перевищує 3 мг/л) [В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005].

Антимікробна активність β-лактамних антибіотиків в значній мірі обмежується β-лактамазами, присутніми в перiplазмі бактеріальної клітини у грам-негативних бактерій. В результаті взаємодії з цими ензимами знижується концентрація антибіотиків, їх зв'язування з «мішенями» - пеніцилін-зв'язуючими білками, і порушується основний механізм їх бактерицидної дії - пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій.

Цефіксим за рахунок оригінальної структури проявляє більш високу активність, ніж амінопеніциліни і цефалоспорини попередніх поколінь, по відношенню до деяких грамнегативних бактерій,

які продукують β-лактамази [В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005].

Цефіксим є слабким індуктором хромосомних AmpC β-лактамаз *Enterobacter spp.* та інших грам-негативних мікроорганізмів. Важливо підкреслити, що препарат виявляє виразну активність щодо штамів *Enterobacteriaceae*, зокрема *E.coli*, які продукують плазмідні β-лактамази широкого і навіть розширеного спектру - ESBL. Останнє має принципове значення з цілим рядом причин: ці β-лактамази значно знижують антимікробний потенціал як інших ентеральних, так і парентеральних цефалоспоринів II-III поколінь; продукція цих β-лактамаз найбільш характерна для штамів кишкової палички, клебсієли, протея - будників IMC; останнім часом описується продукція деяких типів ESBL і позалікарняними штамами *E.coli* [В.Г. Майданник, І.В. Майданник, 2005].

Таблиця 4

Спектр протимікробної дії цефіксиму *in vitro*

Висока і помірна чутливість патогенів	Резистентні патогени
<i>Staphylococcus spp.</i> (метициліночутливі)	<i>Staphylococcus spp.</i> (метицилінрезистентні)
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	Неферментуючі "атипічні" (внутрішньоклітинні)
<i>N. meningitidis</i>	Деякі анаероби (<i>B. fragilis</i> , <i>C. difficile</i>)
<i>M. catarrhalis</i>	
<i>H. influenzae</i>	
<i>E. coli</i>	
<i>P. mirabilis</i>	
<i>P. vulgaris</i>	
<i>Shigella spp.</i>	
<i>Salmonella spp.</i>	
<i>Klebsiella spp.</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Serratia spp.</i>	
<i>Citrobacter spp.</i>	
<i>Providencia spp.</i>	
Некоторые анаэробы	
(<i>PeptoStreptococcus spp.</i>)	
<i>Clostridium spp.</i>)	

Цефіксим приймають в капсулах по 400 мг 1 раз на добу або у вигляді суспензії з розрахунком 8 мг/кг/добу. Його біодоступність становить близько 50% незалежно від прийому їжі, причому при прийомі разом із їжею всмоктування препарату дещо прискорюється. Максимальна концентрація

в крові становить 3,6 мг/л, вона досягається через 3-4 год, частина препарату (65%) зв'язується з білками плазми. Він добре проникає в різні органи і тканини і, наприклад, його концентрація в сечі не поступається плазмовій. Приблизно половина від введеної дози цефіксиму в незміненому вигляді виводиться з сечею протягом доби. Важливо, що препарат виділяється з сечею в концентраціях, що перевищують МПК90 для уропатогенів, що забезпечує стабільність ерадикаційного ефекту. Зауважимо, що для постійного в часі і порівнянного з цефіксимом ефекту цефуроксим, наприклад, слід застосовувати двічі на день по 500 мг, що більш затратно. Період напіввиведення при нормальній функції нирок становить 3-4 год. і збільшується в залежності від ступеня порушення функції нирок до 6-7 год (при кліренсі креатиніну 20-40 мл/хв) і до 11-12 год (при кліренсі 5-10 мл/хв).

Як відомо, цефіксим був синтезований в 1987 році компанією «Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.» (Оsака, Японія) і, за даними статистики, його використовують більш ніж в 80 країнах світу. Серед генериків цефіксиму препарат цефікс представлений в найбільш зручних для педіатричної практики формах випуску та дозуваннях (порошок для приготування суспензії 100 мг/5 мл по 30 і 60 мл і капсули по 400 мг №5). Сучасний пероральний антибактеріальний препарат цефікс - перспективний цефалоспориновий антибіотик III покоління з широким спектром дії - представлений в Україні компанією «Мегаком».

В Україні були проведені дослідження щодо ефективності, безпеки та переносимості препарату цефікс в терапії дітей, хворих на інфекцію сечових шляхів (ІСШ) [В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013]. Під спостереженням перебувало 54 дитини з різними клінічними варіантами перебігу ІСШ. У дослідження включали хворих у віці від 3 до 15 років, які страждають ІСШ, при якій не було даних за ураження тубулointerстиціальною тканини нирок, але були ознаки транзиторного запалення нижніх сечових шляхів, визначити топіку якого на момент обстеження не представлялося можливим, а також хворих на гострий і хронічний необструктивний піелонефрит [О.Ф. Возіанов та співавт., 2002].

Після комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження у 18 хворих був поставлений діагноз ІСШ, у 14 - гострий піелонефрит і у 22 - хронічний необструктивний піелонефрит. При надходженні в стаціонар у сечі хворих на гострий і хронічний піелонефрит частіше визначали кишкову паличку (85,7 і 63,6%). Ентеробактерій виявляли у 7,1% хворих гострим і у 4,5% хронічним піелонефритом. Бактериурія, обумовлена протеєм, стафілококами, синьогнійною паличкою спостерігалася у 2,5 і 6,7% хворих на гострий та хронічний необструктивний піелонефрит відповідно. Мікробні асоціації виявлялися у 12,5 і 15,0% дітей в залежності від перебігу захворювання [В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013]. На аналогічну частоту виявлення бактериурії у хворих на піелонефрит та ІСШ вказували також інші дослідники.

Визначення чутливості уропатогенних бактерій до цефіксу свідчить про те, що 85,5-95% штамів мікроорганізмів чутливі до даного препарату. Виняток становлять штами *Pseudomonas aeruginosa*. Результати повторного бактеріологічного аналізу сечі вказують, що цефікс має виражений бактеріологічний ефект на всі виділені збудники (84,6%), за винятком синьогнійної палички [В.Г. Майданник, В.Д. Срібна, 2013].

Цефікс є досить безпечним препаратом, побічні реакції виникають рідко. Нами відмічено тільки у 1 хворого (1,85%) розлади травлення, які можна було пов'язати з прийомом цефікса.

Таким чином, проведене дослідження ефективності та переносимості цефікса у дітей, хворих на ІСШ та піелонефрит показало, що цефікс має досить високу клінічну та бактеріологічну ефектив-

ність і є альтернативою парентерального введення антибактеріальних препаратів.

Препарат цефікс рекомендується для застосування при інфекціях, які спричинені чутливими до препаратору мікроорганізмами при гострих бронхітах, гострих пневмоніях, отитах, фарингітах, тонзилітах та синуситах бактеріальної етіології [М.С. Савенкова, 2007; Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ільїна, 2009; Н.А. Геппе та співавт., 2010], особливо при можливих алергічних реакціях на пеніцилін [Regoli et al., 2011].

Цефалоспорини IV-го покоління. Як уже зазначалося, активне і не завжди виправдане застосування цефалоспоринів III-го покоління в хіміотерапії інфекційних захворювань привело до широкого поширення резистентних до їх дії мікроорганізмів - продуcentів бета-лактамаз (плазмідних та хромосомних), що спричинило за собою зниження ефективності антибіотикотерапії. На цьому тлі і були створені, а потім впроваджені в клінічну практику цефалоспорини IV-го покоління. Крім цефепіму, в цю групу входять більш 10 лікарських препаратів, що знаходяться на різних стадіях вивчення та впровадження, - цефпиром, цефклідін, цефквіном, цефозоран та ін.

У зв'язку з поганим всмоктуванням в шлунково-кишковому тракті цефалоспорини IV-го покоління застосовують тільки парентерально. Їх фармакокінетичні властивості характеризуються як відмінні: біодоступність після внутрішньом'язового введення становить 90%, антибіотики утримуються в терапевтичних концентраціях в сироватці крові протягом 12 год, що дозволяє вводити їх 2 рази на добу.

Антибактеріальна активність цефалоспоринів IV-го покоління найбільш повно вивчена на прикладі цефепіму. Так, зокрема, препарат має високу активність проти *Streptococcus* spp. Мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) цефепіму щодо *S.pneumoniae* становить 0,05 мг/л, тобто порівнянна з антипневмококовою активністю цефотаксиму і перевершує таку цефтазидима. Цефепім у порівнянні з цефтазидимом активніший і щодо пиогенного стрептокока.

MRSA високочутливі до дії цефепіму (MIC 2-4 мг/л). У той же час *MRSA* стійкі до дії всіх цефалоспоринів і цефалоспорини IV-го покоління не є винятком (MIC 16-128 мг/л).

Цефалоспорини IV-го покоління високоактивні щодо широкого кола представників сімейства Enterobacteriaceae (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Salmonella* spp., *Providencia stuartii*). Так, при вивченні великого числа клінічних ізолятів *K.pneumoniae*, виділених в Європі, встановлено, що активність цефепіму (MIC 2 мг/л) істотно перевершує таку ж активність цефалоспоринів III-го покоління (MIC цефтазидиму > 64 мг/л, цефотаксима > 32 мг/л). Резистентні до дії цефалоспоринів III-го покоління *Enterobacter aerogenes* і *Enterobacter cloacae* високочутливі до цефепіму. З урахуванням того факту, що останні активно продукують хромосомну цефалоспориназу, висловлюється припущення про меншу схильність їх на дію цефалоспоринів IV-го покоління. Цікаво відзначити, що навіть при імігенемалежній продукції бета-лактамаз MIC цефепіму щодо *E.cloacae* (а отже, і чутливість мікроорганізму до антибіотика) залишається незмінною, тоді як MIC цефтазидиму і цефотаксиму зростає в 3 рази і більше.

Цефепім проявляє високу активність і щодо ряду нечастих представників сімейства Enterobacteriaceae (*Yersinia enterocolitica*, *Providencia alcalifaciens*, *Citrobacter diversus* та ін.). Цефалоспорини IV-го покоління характеризуються як велими активні і щодо інших грамнегативних паличок і коків. Активність цефепіму проти *P.aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia* порівнянна з такою у цефтазидиму.

Надзвичайно високий бактерицидний потенціал цих антибіотиків і щодо *H.influenzae*: діапазон

МІК від 0,06 до 0,25 мг/л, що близько до ефекту цефтазидиму і цефотаксиму і в 4 рази перевершує активність іміпенему. Дуже важливою є та обставина, що активність цефепіму проти гемофільної палички не залежить від здатності мікроорганізму продукувати бета-лактамази: МІК для бета-лактамазопродукуючих штамів 0,12 мг/л, для бета-лактамонегативних 0,25 мг/л. Вочевидь, як наслідок цього цефепім проявляє високу активність у відношенні ампіциллінрезистентних штамів *H.influenzae*.

Антибіотики IV-го покоління високоактивні проти *N.meningitidis* (МІК 0,008 мг/л), *N.gonorrhoeae* (МІК 0,02 мг/л), а також нерідко виділяється у хворих з нейтропенією *Aeromonas hydrophila*. Якщо ж говорити про «слабкі місця» антибактеріальної активності даного покоління цефалоспоринів, то це *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*.

Цефепім і цефтазидим виявилися порівнянними за вираженістю терапевтичного та бактеріологічного ефекту при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів. Дані висновки виявилися частково несподіваними, оскільки згідно з результатами оцінки антибактеріальної активності *in vitro*, передбачалася більш висока чутливість мікроорганізмів, резистентних до цефалоспоринів III-го покоління та до дії препаратів IV-го покоління. Крім того, не вдалося продемонструвати більш високу антипсевдомонадну активність цефепіму в порівнянні з цефалоспоринами III-го покоління.

При застосуванні цефепіму в регіонах, де поширені мікроорганізми, конститутивно резистентні до дії цефалоспоринів II-III-го поколінь, ефективність препарату виявилася порівнянною з такою карбапенемі. Близькі результати отримані і при лікуванні цефепімом хворих з інфекціями сечових шляхів, шкіри, кістково-суглобового апарату, органів малого тазу і черевної порожнини. У той час, як результати непорівняльних клінічних випробувань підтверджували високу ефективність цефепіму, в порівняльних дослідженнях не виявлено суттєвих переваг препарату при зіставленні його з цефалоспоринами інших поколінь. Втім, незважаючи на те, що з клінічних позицій ефективність цефепіму виявилася порівнянною з такоюж у цефтазидиму, результати фармацеекономічних досліджень свідчили про певні переваги першого антибіотика. З огляду на ту обставину, що вартість 1 г кожного з антибіотиків приблизно однакова, але кратність введення цефепіму (2 рази на добу) менше такоїж у цефтазидиму (3 рази на добу), перевагу віддають цефалоспорину IV-го покоління.

Таким чином, дослідники стикаються з певними відмінностями в оцінці активності цефалоспоринів IV-го покоління *in vitro* та *in vivo*. Виявляючи високу мікробіологічну ефективність *in vitro* щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і характеризуючись стійкістю до деградуючої дії найбільш поширених хромосомних і плазмідних бета-лактамаз, цефалоспорини IV-го покоління поки не змогли продемонструвати істотних переваг в порівнянні з цефтазидимом і іншими цефалоспоринами III-го покоління при застосуванні в клінічній практиці. Вочевидь, що проводяться і заплановані в найближчому майбутньому масштабні багатоцентрові порівняльні випробування дозволять уточнити роль і місце цефалоспоринів IV-го покоління в хіміотерапії інфекційних захворювань.

Цефалоспорини V-го покоління. Досвіду застосування препаратів цієї групи у дітей немає.

Механізми формування резистентності до цефалоспоринів. Як відомо, антибіотикорезистентність (AP) – це відсутність чутливості певних видів бактерій до антимікробних препаратів (АМП). Під АМП сьогодні розуміють усі речовини, що згубно діють на мікроорганізми і призначаються переважно системно (незалежно від їх походження – природного, напівсинтетичного або синтетичного). AP відображає біологічні властивості збудника, однак може бути пов’язана і з

іншими факторами нераціонального використання АМП [Д.В. Самарін, О.О. Юхименко, 2012].

Бета-лактамази кодуються хромосомами або плазмідами. Вони більш поширені серед грамнегативних мікроорганізмів, а також продукуються деякими грампозитивними бактеріями (стафілококами). Зв'язування β -лактамази з β -лактамним антибіотиком запускає гідроліз амінного зв'язку лактамного кільця, що й призводить до інактивації антибіотика. На сьогоднішній день відомо понад 500 β -лактамаз, які розподілені на 4 молекулярних класи (A, B, C і D). Існує також клінічна класифікація β -лактамаз – поділ на класи за Richmond i Sykes [О.К. Дуда та співавт., 2015]. Найбільш простою і найменш суперечливою є структурна класифікація β -лактамаз, відповідно до якої розрізняють серинові β -лактамази (містять амінокислоту серин в активному центрі), що відносяться до класів A, C і D, та метало- β -лактамази (клас B) – з іоном цинку в активному центрі. Продукція β -лактамаз розширеного спектра (БЛРС) – один із найбільш поширених і клінічно значимих механізмів резистентності ентеробактерій до сучасних β -лактамних антибіотиків [О.К. Дуда та співавт., 2015].

Стійкість мікроорганізмів до дії цефалоспоринів може бути пов'язана з одним з наступних механізмів: а) видозміною (модифікацією) РВР зі зниженням афінності (спорідненості) до них цефалоспоринів; б) гідролізою інактивацією антибіотика (бета-лактамазами); в) порушенням проникності зовнішніх структур мікробної клітини для антибіотика і утрудненням його зв'язування з «мішенню» - РВР.

У грампозитивних мікроорганізмів цитоплазматична мембрana щодо порізно і безпосередньо прилягає до пептидолікану матриксу, в зв'язку з чим цефалоспорини досить легко досягають РВР. На противагу цьому, зовнішня мембрana грам негативних мікроорганізмів має істотно більш складну «конструкцію»: складається з ліпідів, полісахаридів і білків, що є перешкодою для проникнення цефалоспоринів в периплазму мікробної клітини. Цефалоспорини «проходять» крізь зовнішню мембрану мікробної клітини через так звані порінові канали. У зв'язку з цим, очевидно, зменшення проникності порінових каналів може привести до формування антибіотикорезистентності.

Зниження спорідненості РВР до бета-лактамних антибіотиків розглядають як провідний механізм формування резистентності *Neisseria gonorrhoea* і *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA) продукують РВР2 (PBP2a), які характеризуються значним зниженням афінності до пеніцилліназарезистентних пеніцилінів і цефалоспоринів. Здатність цих «нових» РВР2а до заміщення есенціальних РВР (з більш високою спорідненістю до бета-лактамів) зрештою призводить до формування стійкості MRSA до всіх цефалоспоринів.

Однак, об'єктивно найбільш клінічно значущим механізмом розвитку стійкості грамнегативних бактерій до цефалоспоринів є продукція бета-лактамаз. Ці ензими, що інактивують антибіотики, кодуються хромосомами або плазмідами (плазміди – фрагменти позахромосомних ДНК, які розмножуються всередині бактерій). Бета-лактамази широко поширені серед грамнегативних мікроорганізмів, а також продукуються поруч грампозитивних бактерій (стафілококи). Зв'язування бета-лактамази з бета-лактамним антибіотиком каталізує гідроліз «критичного» амінозв'язуючого лактамного кільця, що і призводить до інактивації антибіотика.

Грампозитивні мікроорганізми вивільнняють бета-лактамази безпосередньо в їх навколошній позаклітинний простір. При цьому відомо, що більшість цефалоспоринів (за винятком, мабуть, цефалоридина) досить стійкі до гідролізою дії стафілококової бета-лактамази. У зв'язку з цим антистафілококкова активність цефалоспоринів залежить, головним чином, від їх спорідненості до

есенціальних стафілококових РВР. Так, наприклад, цефаміцини і цефтазидим, будучи досить бета-лактамазостабільнимі, демонструють низьку антистафілококову активність внаслідок низької спорідненості до РВР *S.aureus*.

Бета-лактамазна резистентність грамнегативних бактерій до цефалоспоринів має більш складний характер. У цих мікроорганізмів бета-лактамази «укладені» в перiplазму. Важливо підкреслити, що підвищення продукції бета-лактамаз або новоутворення ензимів з підвищеною спорідненістю до антибіотика є основною причиною поширення цефалоспоринрезистентних штамів серед грамнегативних мікроорганізмів. При цьому, високий рівень продукції TEM-I або SHV-I асоціюється з формуванням резистентності не тільки до пеніцилінів - інгібіторів бета-лактамаз, але і до цефалотину, цефамандолу, цефоперазону.

Окремі представники сімейства Enterobacteriaceae (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*), а також *Pseudomonas aeruginosa* демонструють здатність до продукції «індуциельних» хромосомних цефалоспориназ, що характеризуються високою спорідненістю до цефаміцинів і цефалоспоринів III-го покоління. Індукція або стабільне «дерепресировання» цих хромосомних бета-лактамаз в період застосування цефаміцинів або цефалоспоринів III-го покоління в підсумку призведе до формування резистентності до всіх доступних цефалоспоринів. Поширення цієї форми резистентності збільшується у випадках лікування інфекцій, які, перш за все, викликаються *Enterobacter cloaceae* і *Pseudomonas aeruginosa*, цефалоспоринами широкого спектру дії.

Останнім часом були відкриті і так звані бета-лактамази розширеного спектру дії, які кодуються плазмідами (extended-spectrum beta-lactamases - ESBL). ESBL відбуваються з ТИМ-1, TEM-2 або SHV-1 внаслідок точкової мутації в активному центрі ензимів і продукуються переважно *Klebsiella pneumoniae*. Продукція ESBL асоціюється з високим рівнем резистентності до азtreонаму і цефа-

Таблиця 5

Чутливість бета-лактамних антибіотиків до плазмідних бета-лактамаз (Bush et al., 1995)

Препаратор	Відношення до дії ферментів	
	широкого спектру (TEM-1, 2, SHV-1)	розширеного спектру (TEM 3-27, SHV 2-5)
Пеніциліни	Руйнуються	Руйнуються
Цефалоспорини	Руйнуються	Руйнуються
I-го покоління	Стабільні	Руйнуються
II-го покоління	Стабільні	Руйнуються
III-го покоління	Стабільні	Руйнуються
Цефпіром	Стабільні	Частково стабільні
Карбапенеми	Стабільні	Стабільні

лоспоринів III-го покоління - цефтазідіму та ін. (табл. 5).

Таким чином, цефалоспорини, потенційно активні щодо грамнегативних мікроорганізмів, повинні спочатку пройти крізь зовнішню стінку, уникнути гідролізної деградації в перiplазмі під впливом бета-лактамаз і далі звязатися з РВР на внутрішній мембрани мікробної клітини.

Побічні ефекти цефалоспоринів. Побічні ефекти цефалоспоринів багато в чому подібні з

іншими бета-лактамними антибіотиками. Зокрема, найбільше значення мають алергічні реакції, гематологічні реакції, порушення функції печінки, нефротоксичність, дисбіоз та суперінфекція, місцеві реакції (результат подразнюючої дії), вплив на центральну нервову систему.

Алергічні реакції при застосуванні цефалоспоринів зустрічаються у 1-15% дітей. Відповідно до ступеня ризику побічної дії препарати можна розмістити у такий ряд: цефтріаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Найчастіше розвиваються макуло-папульозні чи кіроподібні висипки на шкірі, лихоманка. Рідше зустрічаються крапив'янка, сироваткоподібні реакції (особливо при призначенні цефаклору) та анафілатичний шок, імунні цитопенії та гострий інтерстиціальний нефрит. Порівняно з препаратами I (цефалотин, цефазолін, цефалексин, цефадроксил) і II (цефамандол, цефуроксим) поколінь, ймовірність генералізованих IgE-опосередкованих системних реакцій при застосуванні засобів III покоління є нижчою. При проведенні терапії будь-яким цефалоспорином слід враховувати можливість перехресної алергії з пеніцилінами, яка спостерігається у 5-18% випадків і завдячує спільній хімічній будові (наявність бета-лактамного кільця) антибіотиків цих двох груп. Перехресна алергія з пеніцилінами здебільшого спостерігається при застосуванні цефалоспоринів I генерації і є мінімальною для засобів III-IV генерацій. Разом з тим, пацієнтам, в яких в анамнезі відмічались IgE-опосередковані алергічні реакції на пеніциліні (анафілатичний шок, ангіоневротичний набряк, крапив'янка тощо), цефалоспорини протипоказані. Не можна відкидати можливість виникнення перехресної алергічної реакції між цефалоспоринами та іншими бета-лактамними препаратами.

Цефалоспорини, особливо I-II поколінь, можуть викликати геморагії, які є наслідком пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Цефалоспорини III покоління, особливо цефотаксим, цефоперазон, також цефотетан, цефамандол (II покоління) та цефалотин (I покоління) та ін., можуть діяти подібно до антикоагулянтів непрямої дії, гальмуючи печінкову епоксидредуктазу у циклі вітаміну K, що супроводжується розвитком геморагічних діатезів. Такі геморагії необхідно усувати призначенням вітаміну K. У патогенезі підвищеної кровоточивості, яка виникає під впливом цефалоспоринів (найчастіше при лікуванні цефазоліном і цефамандолом), також відіграє роль утворення антитіл проти V, VIII згортання зсідання, гальмування перетворення фібриногену на фібрин. Зниження згортання крові частіше розвивається при призначенні цефалоспоринів пацієнтам з недостатнім харчуванням, захворюваннями печінки, коли відмічаються низький вміст вітаміну K і гіpopротромбінемія.

Різноманітні зміни в аналізах крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія) при застосуванні цефалоспоринів виникають порівняно рідко, частіше – при призначенні цефалотину, цефалексину, при застосуванні великих доз цефалоспоринів. Зменшення кількості нейтрофілів може виникати раптово після 9-28 днів застосування препарату, частіше – через 3 тижні. Після відміни препаратів кількість нейтрофілів у крові відновлюється.

При застосуванні цефалоспоринів (частіше цефалексину) всередину виникають подразнення слизової оболонки травного каналу з розвитком нудоти, рідко – блювання, спотворення смакових відчуттів, діареї. Остання може зникати самостійно навіть при продовженні приймання препарату.

При внутрішньом'язовому введені цефалоспоринів відмічається болючість і аспептичне запалення у місці ін'єкції внаслідок подразнюючої дії. При внутрішньовеному введені цефалоспоринів може спостерігатися флебіт та тромбофлебіт (особливо при застосуванні цефалотину,

цефотаксиму, цефепіму). При застосуванні забуферених розчинів та внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хв), ще краще – краплинному, введені препаратів частота цього ускладнення зменшується. Засоби III-IV покоління викликають цю побічну дію рідше.

Дисбактеріоз та суперінфекція вважаються одними з найбільш небезпечних ускладнень при застосуванні цефалоспоринів і частіше розвиваються при застосуванні препаратів всередину (цефалексину, цефаклору, цефуроксиму аксетилу та ін.), хоча не виключена їх поява і при парентеральному введенні препаратів. Описані випадки виникнення псевдомембрanozного коліту (з цефалоспоринів, які вводять парентерально, найчастіше його викликає цефотаксим), що пов'язано з інтенсивним розмноженням у просвіті кишечника ентеротоксигенних клостридій (*C. difficile*). Для їх пригнічення використовують ванкоміцин чи метронідазол, для зв'язування їх токсину – холестирамін.

Гепатотоксичність цефалоспоринів (цефоперазону, цефтіаксону, цефтазидиму, цефуроксиму) проявляється у вигляді підвищеного виходу печінкових ферментів (амінотрансфераз, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази) у кров, безжовтяничного гепатиту і внутрішньопечінкового холестазу. При ультразвуковому обстеженні іноді виявляють псевдохолелітіаз («тіні» у жовчному міхуру, які зникають після відміни цефалоспоринів). У дітей до року описаний розвиток ядерної жовтяниці.

Застосування цефалоспоринів (цефалоридину, цефалексину та ін.) у великих дозах може спричинити енцефалопатію протягом 12-72 год після початку лікування. При цьому відмічаються ністагм, порушення поведінки, галюцинації, гіперрефлексія; міоклонічні, фокальні, генералізовані судоми та кома. Це ускладнення є результатом антагонізму цефалоспоринів із ГАМК і припинення її гальмівного впливу на передачу нервових імпульсів у центральній нервовій системі. Тому при застосуванні великих доз цефалоспоринів необхідно одночасно вводити сибазон або фенобарбітал. Судомні реакції можуть виникати при застосуванні цефазоліну при нирковій недостатності, якщо не здійснити необхідну корекцію його дози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Кривуша Е.А., Петренко Л.Л. Цефалоспорины для орального применения в педиатрической практике. Современная педиатрия. 2010; 6(34): 38-42.
2. Бережной В.В., Козачук В.Г., Орлюк И.Б., Кирнос А.И. Опыт использования препарата «Цефодокс» в комплексной терапии гнойных синуситов у детей. Современная педиатрия. 2007; (3):88-92.
3. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста.- К.: Книга плюс, 2002:348.
4. Возіанов О.Ф., Майданник В.Г. Сучасні аспекти класифікації піелонефриту у дітей. Журн. АМН України.2004; 10(4):687-699.
5. Волосовец А. П., Кривопустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. -Х.: Прапор, 2007: 184.
6. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Пероральные цефалоспорины в практике стационарной и амбулаторной педиатрии. Експерим. і клін. медицина. 2008; (4):21-25.

7. Геппе Н.А., Дронов И.А., Малявина У.С., Афонина Е.Ю. Применения цефаксима для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей. Педиатрия. 2010; 89(6):108-113.
8. Дуда О.К., Горбаль Н.Б., Масалітіна О.В. Роль бета-лактамаз у формуванні антибіотико-резистентності. Ліки України. 2015; 5(191):4-8.
9. Косаковський А.Л., Косаковська І.А. Застосування препарату «Цефодокс» у дітей з захворюваннями ЛОР-органів в післяоперечний період. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2012; (2):65-69.
10. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Перспективы применения оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрии и инфектологии. Педиатрия. 2009; 88(5):135-139.
11. Майданник В.Г. Эффективность антибактериальной терапии пиелонефрита у детей по данным систематических обзоров и мета-анализа. Вопр.практической педиатрии. 2009; 4(2):40-48.
12. Майданник В.Г., Митюряева И.О., Борзенко И.О. и др. Современные критерии оценки эффективности использования цефодокса у детей с затяжными бронхитами и нетяжелым течением пневмоний. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2014; 6(3):19-26.
13. Майданник В.Г., Срибная В.Д. Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей. Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол. 2013; 4(1): 112-119.
14. Майданник В.Г., Майданник И.В. Справочник современных лекарственных средств.- М.:ACT, 2005.-1024 с.
15. Савенкова М.С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике. Consilium medicum. Приложение «Педиатрия». 2007; 2:62-66.
16. Самарін Д.В., Юхименко О.О. Антибактериозистентність у хірургії: механізми формування та підходи до визначення. Хірургія дитячого віку. 2012; (2):79—83.
17. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Цефалоспорины: спектр активности, направления клинического применения. Российские медицинские вести. 1997; 2(3):
18. Щербак И.Б. Цефодокс в терапии бронхолегочных заболеваний у взрослых и детей: клиническая эффективность и безопасность. Укр мед часопис. 2013; 6(98):62-64.
19. Farber D, Moellering R.C.Jr. The third generation cephalosporins. Bull N Y Acad Med. 1982; 58(8):696-710.
20. Frampton J.E., Brogden R.N., Langtry H.L., Buckley M.M. Cefpodoxime Proxetil. A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Potential. Drugs. 1992; 44(5):889-917.
21. Harrison C.J., Bratcher D. Cephalosporins: a review. Pediatr Rev. 2008; 29(8):264-273.
22. Prabhu A, Taylor P, Konecny P, Brown M.A. Pyelonephritis: What are the present day causative organisms and antibiotic susceptibilities? Nephrology. 2013; 18 (6): 463–467.
23. Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F. et al. Update on the management of acute pharyngitis in children. Italian Journal of Pediatrics. 2011, 37:10-17.
24. Saadeh S.A., Mattoo T.K. Managing urinary tract infections. Pediatr Nephrol. 2011; 26:1967-1976.



Цефутил



Чемний антибіотик

бездоганні манери в кишечнику чітко за протоколом

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуроксим аксетил еквівалентно 250 або 500 мг цефуроксими. Лікарська форма: таблетки вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорини другого покоління. Код ATC J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуроксими мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострі бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: піелонефрит, цистит та уретріт; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетіго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострі неускладнені гонококовий уретріт та цвірцицит, гонорея. Цефутіл® ефективний у поспільному лікуванні пневмонії та загострення хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксими натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеницилінового ряду. Способ застосування та дози: застосувати внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим застосовують по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів або піодермі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При піелонефриті – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або піодермі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При неускладнений гонореї – одноразово 1 г препаратору. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям застосовують по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добра доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добра доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добра доза Цефутіл® для пацієнтів пільного віку та хворих з порушеним функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зірда – пропасци; були зареєстровані вигадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчувствливості, що включають в себе шкірний висип, крапивницю, сірбік, медикаментозну гарячку, поєднані вигадки анфілактічної сироваткової хвороби; у невідомих кількості пацієнтів виникають гастроenterологічні розлади, такі як діарея, нудота та бліварія; при тяжкій діареї слід брати до уваги, що це може бути спричиненою антибіотиками поведінко-мембрANOЗНИМ коліп; також може виникнути запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатися: тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубіну, хвотяняця, гепатит; еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз.

Р.л.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Цефік



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції¹².
 - Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стікі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹³.
 - Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів IIIV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина II поколения цефаксима в терапии бактериальных инфекций. Вестник КГМУ, 1996, № 1, с. 10-13.

2 Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе ИН. Захарова, Е.М. Осянникова, В.И. Свищцкая. Пероральные цефалоспорины II поколения

при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.

3. Л.С. Струнинский, С.Н. Колзов. Современная антибиотиковая химиотерапия. [Руководство для врачей].

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на