

Н.В. Дмитриева

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

Цефпиром. Обзор литературы

Контактная информация:

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел.: +7 (499) 324-18-40, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Статья поступила: 17.07.2014 г., принята к печати: 17.09.2014 г.

Во всем мире ученые констатируют продолжающуюся тенденцию к росту антибиотикорезистентности. В этой связи особенно важно при огромном выборе антибактериальных средств на фармацевтическом рынке применять их с учетом региональной чувствительности, только по четким показаниям и в порядке приоритетности для данного случая. В настоящее время наиболее часто применяют препараты широкого спектра действия, в том числе цефалоспорины 4-го поколения, которые активны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и большинства анаэробов. Данный обзор посвящен представителю этой группы — цефпирому. Показаны преимущественные показания к его применению и представлен сравнительный анализ его эффективности. Цефпиром не уступает в эффективности цефепиму, что очень важно в условиях роста резистентности бактерий к цефалоспорином 3-го поколения, его важное преимущество — активность в отношении некоторых энтерококков и анаэробов. Цефпиром хорошо проникает в различные ткани организма, создавая там бактерицидные концентрации для большинства клинически значимых микроорганизмов. Исследования показали клиническую эффективность препарата при лечении различных нозокомиальных инфекций, таких как сепсис (62–77%), фебрильная нейтропения (53–84%), интраабдоминальные инфекции (83%), осложненные инфекции мочевых путей (100%) и др. Препарат малотоксичен: не превышает таковую у цефепима и цефалоспоринов 3-го поколения, что с учетом широты антибактериального спектра и клинической значимости позволяет применять его в качестве препарата 1-й линии при лечении тяжелых внутрибольничных инфекций.

Ключевые слова: цефпиром, цефепим, нозокомиальные инфекции, сепсис, фебрильная нейтропения, резистентность к антибиотикам, лечение грамотрицательных инфекций, цефалоспорины 4-го поколения.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (5): 77–81)

ВВЕДЕНИЕ

Цефпиром — цефалоспирин 4-го поколения, высокоактивный в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных, включая *Pseudomonas aeruginosa*, микроорганизмов. По сравнению с цефалоспорином 1, 2 и 3-го поколений представители 4-го поколения (цефпиром и цефепим) отличаются лучшей эффективностью в отношении грамположительных микроорганизмов, синегнойной палочки, а также достаточной стабильностью в отношении хромосомных цефалоспориноаз класса 1, чаще продуцируемых *Enterobacter spp.* Цефпиром имеет высокую степень безопасности и крайне низкий риск нефротоксичности [1–3]. В сравнительных

исследованиях была показана высокая клиническая эффективность препарата при лечении бактериемий [1]. Широкий антибактериальный спектр цефпиромы в сочетании с низкой токсичностью, а также его антистафилококковая активность являются преимуществом при терапии тяжелого сепсиса, фебрильной нейтропении и других нозокомиальных инфекций, тяжело поддающихся лечению рутинными антибиотиками.

Микробиологическая активность

Инфекции, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*), остаются одними из наиболее клинически

N.V. Dmitriyeva

Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Cefpirome. Literature review

Researchers around the world acknowledge a continuing growth of antibiotic resistance. Thus, it is especially important to select from a wide range of antibacterial agents in the pharmaceutical market the ones appropriate for specific regional sensitivity, only in accordance with clearly defined indications and in order of priority for each specific case. The most frequently used are wide range drugs, including the 4th-generation cephalosporins active against gram-positive and gram-negative microbes and most anaerobes. This review is dedicated to a representative of this group — cefpirome. The authors indicate the primary indications for use thereof and present a comparative effectiveness analysis. Cefpirome is as effective as cefepime, which is important, particularly because of growth of bacterial resistance against the 3rd-generation cephalosporins. Its significant advantage is activity against several enterococci and anaerobes. Cefpirome penetrates various body tissues fairly well and establishes there bactericidal concentrations against most known clinically significant microbes. The trials have demonstrated clinical effectiveness of the drug for various nosocomial infections, such as sepsis (62–77%), febrile neutropenia (53–84%), intra-abdominal infections (83%), complicated urinary infections (100%) etc. The drug features low toxicity: it does not exceed the one in cefepime and the 3rd-generation cephalosporins, which makes it possible to use cefpirome as the drug of the 1st choice for severe hospital-acquired infections given its wide antibacterial range and clinical significance.

Key words: cefpirome, cefepime, nosocomial infections, sepsis, febrile neutropenia, antibiotic resistance, treatment of gram-negative infections, 4th-generation cephalosporins.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (5): 77–81)

значимых и трудно поддающихся терапии. Гликопептиды ванкомицин и тейкопланин (в России доступен только ванкомицин) являются препаратами выбора для их лечения, но терапия не всегда бывает успешной [4].

В отдельных работах продемонстрирован определяемый по времени гибели бактерий (time-killing) синергизм комбинации ванкомицина (MIC 0.25–1) или тейкопланина (MIC 0.125–1) с цефиромом (MIC 0.125–0.5) [5]: так, при изучении 12 штаммов MRSA *in vitro* синергидный эффект распространялся также на штаммы с промежуточной чувствительностью к гликопептидам.

Подобные результаты были получены в проспективном рандомизированном исследовании, где изучали влияние комбинации ванкомицина и цефиромма на скорость гибели микроорганизмов при лечении инфекций, вызванных MRSA, в отделении реанимации и интенсивной терапии [6]. Исследование было выполнено у 20 больных, страдающих тяжелой пневмонией или бактериемией. Первая группа ($n = 10$) получала ванкомицин в дозе 2 г/сут, вторая ($n = 10$) — комбинацию ванкомицина по 2 г/сут и цефиромма по 4 г/сут. И хотя сравниваемые показатели были лучше во 2-й группе (скорость гибели микроорганизмов — 40 против 60%, бактерицидные свойства сыровотки — 68 против 88,8% при разведении 1/16), разница не была достоверной за исключением снижения маркеров воспаления — 119,5 против 198,6 мг/л ($p < 0,05$) на 3-й сут.

В целом, к цефалоспориновым антибиотикам 4-го поколения (цефиром и цефепим) наиболее чувствительны грамотрицательные микроорганизмы. Однако, в ряде исследований была показана неожиданно высокая активность цефиромма в отношении грамположительных аэробов [7, 8]: так, из 434 коагулазопозитивных (КПС) и коагулазонегативных (КНС) стафилококков, выделенных из клинических биоматериалов, соответственно, 81,3 и 91,6% были чувствительны к цефирому по сравнению с 35,1 и 26,5% — к оксациллину (чувствительность определяли методом разведений на агаре Мюллера–Хинтона; минимальная ингибирующая концентрация для цефиромма колебалась от 0,5 до 8 мг/л) [8]. Другие авторы сравнивали этот препарат с цефалоспорином 3-го поколения (цефтазидим, цефоперазон, цефтизоксим, цефтриаксон), используя 1300 грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, полученных из 13 медицинских центров [7]. Идентификация бактерий проводилась с использованием полуавтоматических микробиологических систем; чувствительность к антибиотикам определяли модифицированным методом Кирби–Бауэр и оценивали по стандартам института CLSI (NCCLS). Цефиром показал более высокую активность как в отношении грамположительных штаммов (энтерококки, MRSA и β -гемолитические стрептококки), так и в отношении грамотрицательных штаммов (кишечные палочки, клебсиеллы, энтеробактеры, протей и *Salmonella typhi*). В целом, количество чувствительных штаммов в отношении *Escherichia coli* составило 87% для цефиромма против 61% для цефалоспоринов 3-го поколения; в отношении *Klebsiella spp.* — 84 и 56, для *Enterobacter spp.* — 88 и 59, для *Proteus spp.* — 97 и 92, для *S. typhi* — 98 и 96, для *Staphylococcus spp.* — 86 и 59, для *Enterococcus spp.* — 82 и 72%, соответственно. В отношении синегнойной палочки активность цефиромма и цефтазидама была сравнима [7]. Таким образом, авторы полагают, что цефиром обладает более широким спектром и большей активностью в отношении большинства клинически значимых нозокомиальных микроорганизмов.

В исследовании (Япония, 2008), включившем 4228 нозокомиальных штаммов микроорганизмов из 51 медицинского центра, проводилось сравнение чувствительности цефалоспоринов 3-го и 4-го поколений — цефиромма и цефепима с цефтазидимом и цефоперазоном/сульбактамом, а также с пиперациллином и имипенемом [9]. КНС и КПС неметициллинрезистентные штаммы были в 100% чувствительны ко всем β -лактамам за исключением цефтазидама. Штаммы кишечной палочки оказались наиболее резистентны к пиперациллину (24,6%), в то время как к другим β -лактамам, включая цефиром, резистентность составила менее 4,5%. Резистентность синегнойной палочки была несколько выше и составила от 9,1% для пиперациллина до 16,3% для цефиромма. При сравнении полученных результатов с данными 2006 г. пропорция резистентных штаммов несколько снизилась, что, по мнению авторов, полностью отражало политику потребления конкретных антибиотиков в представленных центрах [9].

Однако, большинство авторов отмечают нарастание резистентности синегнойной палочки к β -лактамам антибиотикам по всему миру [3]. В исследовании, проведенном в Болгарии, было проанализировано 203 штамма синегнойной палочки, полученных от различных больных в течение 6 лет. Уровень резистентности был высок: для пенициллинов, включая пиперациллин + тазобактам, — 56,8–93,1%, для аминогликозидов — 59,1–79,7%, для карбапенемов — 42,3–45,5%; в отношении антисинегнойных цефалоспоринов 3–4-го поколений, включая цефиром, — 45,8–58,2%. Мультирезистентными оказались 49,8% штаммов синегнойной палочки. Преобладали β -лактамазы bla (OXA-group) — 41,3% и bla (VEB-1) — 33,1%. Типы карбапенемаз IMP и VIM не встречались. Авторы делают вывод, что карбапенемовая резистентность, скорее всего, была связана с недостатком протеина OprD и активным эффлюксом [10].

Штаммы клебсиелл были равночувствительны (97,6–99,6%) к изучаемым β -лактамам, так же как и штаммы энтеробактеров, цитробактеров и серраций. В то же время в исследовании этих же авторов, проведенном несколько ранее, было показано, что штаммы клебсиелл были более чувствительны к цефирому, цефепиму и имипенему [10]. А результаты подобного наблюдения, полученные в Японии, подтверждают равную активность цефиромма и цефалоспоринов 3-го поколения и цефепима [11].

Целью другого наблюдения [12] было сравнение чувствительности к *Klebsiella spp.* цефиромма и цефепима в связи с нарастающей резистентностью цефалоспоринов 3-го поколения к *Enterobacteriaceae*, продуцирующему β -лактамазы. Было изучено 342 микроорганизма из различных патологических материалов от больных, находящихся в клиниках западной Румынии. Активность обоих препаратов была одинакова и средние показатели минимальной ингибирующей концентрации (МИК) составили 1 мг/л, а более 60% штаммов имели МИК ниже 8 мг/л, что позволило авторам сделать вывод о высокой активности цефалоспоринов 4-го поколения — цефиромма и цефепима — в отношении инфекций, вызванных клебсиеллами [12].

Huang и соавт. [13] проанализировали чувствительность 588 штаммов микроорганизмов, выделенных из крови онкологических больных, при 476 эпизодах бактериемии. Это были *E. coli* — 22,4%, *Klebsiella pneumoniae* — 17,6%, *Staphylococcus aureus* — 9,7% (MRSA составил 55,8%), коагулазонегативные стафилококки в основном были представлены метициллинрети-

стентными вариантами. Чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к исследуемым антибиотикам (цефпирому, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму и карбапенемам) была сравнима и составила 85% как среди больных, имеющих фебрильную нейтропению, так и без нее. Авторы делают выводы о равнозначности использования вышеперечисленных препаратов для эмпирической терапии инфекций кровотока у онкологических больных.

Особенности фармакокинетики

Цефпиром, как большинство цефалоспориновых антибиотиков, плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и поэтому применяется только парентерально (внутривенно или внутримышечно). При внутримышечном введении биодоступность препарата высока. Период полувыведения не зависит от дозы и длительности применения и составляет около 2 ч (у пациентов с нормальной функцией почек — 1,8–2,2 ч). Антибиотик обнаруживается в крови в терапевтических концентрациях в течение 12 ч, что является обоснованием для его применения 2 раза в сут. После в/в введения в дозе 1 г в течение 5 мин средняя концентрация в плазме крови составляет 81 мг/л. Связывание с белками плазмы — около 10%. Кумуляция при повторном введении не наблюдается. Цефпиром выводится главным образом почками путем клубочковой фильтрации (80–90% с мочой в первые 24 ч). У пациентов в возрасте старше 65 лет в течение 5 мин после в/в введения в дозе 1 г средняя концентрация в плазме крови достигает 127,1 мг/л, период полувыведения увеличивается до 4,5 ч. Кумуляции при многократном введении не наблюдается. Joukhadar с соавт. провели фармакокинетическое сравнение использования цефпиромы у 12 больных септическим шоком и 6 добровольцев: исследовали проникаемость дозы препарата (2 г) в интерстициальную жидкость скелетной мускулатуры [14]. Результаты были сравнимы: $16,0 \pm 1,1$ и $18,8 \pm 1,1$ мг/мл в мин для пациентов и добровольцев, соответственно ($p > 0,05$). Концентрация препарата в плазме и интерстициальной жидкости превышала 28 мкг/мл в период наблюдения 240 мин и перекрывала МИК для большинства клинически значимых патогенов. Авторы делают вывод о целесообразности использования цефпиромы для эмпирической терапии при сепсисе. Другие авторы пришли к таким же выводам при определении экстрацеллюлярной концентрации в здоровой ткани легкого и при воспалении у больных сепсисом [15]. Ими было показано, что концентрация цефпиромы в ткани как здорового, так и инфицированного легкого и в плазме крови была одинаковой, и концентрации препарата превышали МИК для большинства микроорганизмов в период 12 ч после введения дозы 30 мг/кг.

Показаниями к применению являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными бактериями: сепсис/бактериемия, осложненные инфекции мочевыделительной системы, в том числе пиелонефрит, пиелит, уретрит, цистит, инфекции дыхательных путей, в том числе пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, инфекции кожи и мягких тканей, раневые инфекции, инфекции у больных с нейтропенией.

Препарат **противопоказан** при выраженной аллергии к цефалоспорином, беременности, лактации, детям до 12 лет. Необходима осторожность при назначении больным с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе с язвенным колитом, региональным энтеритом, тяжелой почечной недостаточностью.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фебрильная нейтропения

Достижения в области противоопухолевой химиотерапии могут нивелироваться инфекционными осложнениями, в основном фебрильной нейтропенией (ФН), часто сопровождающей основное заболевание. Особенно агрессивная и трудно поддающаяся лечению ФН у больных онкогематологическими заболеваниями связана с длительностью и глубиной периода нейтропении. Лихорадка часто является единственным клиническим проявлением ФН. Антибиотики широкого спектра антимикробного действия должны быть назначены в максимально короткий срок. Микробиологическое подтверждение инфекции встречается достаточно редко (25–40%).

Цефалоспорины 3–4-го поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим или цефепим), карбапенемы или «защищенные» антисинегнойные пенициллины (тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам) являются препаратом выбора 1-й линии лечения ФН. Добавление к вышеуказанным препаратам аминокгликозидов не улучшает результаты лечения [16, 17].

F. Vauduer с соавт. [17] оценили результаты рандомизированного мультицентрового исследования, где в качестве 1-й линии терапии химиоиндуцированной ФН у больных онкогематологическими заболеваниями использовали цефпиром по 4 г/сут или пиперациллин/тазобактам по 12 г/сут. Было оценено 208 эпизодов ФН: среди них 10 случаев с алло- и 38 — с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. Средняя длительность нейтропении составила 17 дней. Микробиологическое подтверждение инфекции было получено в 27% случаев. Полученные клинические эффекты при использовании цефпиромы превышали таковые для пиперацилина/тазобактама, хотя разница не была достоверной: исчезновение лихорадки через 2 сут от начала терапии и отрицательные результаты бактериологического исследования были получены в 62; 61 и 50; 55%, соответственно. Применение цефпиромы не требовало перехода на другие антибиотики (в том числе отсутствовала суперинфекция) в 59% случаев (50% — для пиперацилина/тазобактама). Встречаемость побочных эффектов была незначительной в обеих группах.

Авторы делают выводы о схожей эффективности препаратов, которые могут быть рекомендованы в качестве 1-й линии лечения ФН.

Другие авторы применяли эмпирически цефпиром для лечения ФН 140 пациентам [18]. Микроорганизмы (13 грамположительных и 9 грамотрицательных) были выделены у 20 больных. Исчезновение лихорадки было достигнуто в среднем на 3,1 сут у 84,1% пациентов. Среди больных, у которых были выделены микроорганизмы, среднее время их эрадикации составило 5 дней. Авторы рекомендуют использование цефпиромы в качестве 1-й линии терапии ФН как высокоэффективного и финансово выгодного препарата.

G.J. Timmers с соавт. [19] проанализировали 154 эпизода ФН у 106 больных онкогематологическими заболеваниями и показали высокую эффективность цефпиромы. Средняя длительность лихорадки составила 4,5 дней, микробиологически инфекция была подтверждена в 36% случаев (44% штаммов оказались резистентны к цефпирому), клинически инфекция была найдена у 26% больных, лихорадка неясного генеза — у 38%. Клинический эффект составил в среднем 53% и был наивысшим при лихорадке неясного генеза — 76%, при клинически документированной инфек-

ции — 53%, при микробиологически документированной инфекции — 27% (что могло быть связано с резистентностью части микроорганизмов к исследуемому антибиотику). Нежелательных явлений не зафиксировано. Авторы рекомендуют назначение цефпиромы в качестве 1-й линии ФН, однако высокая вероятность резистентности синегнойной палочки (в данном исследовании выделено 2 штамма, и оба были чувствительны к цефпирому) требует комбинированной терапии.

Генито-уринарные инфекции

Сравнительное мультицентровое исследование (с 2004 по 2005 г.) было проведено в Японии в 14 медицинских центрах у больных с осложненной и неосложненной инфекцией мочевых путей [20]. Авторы отмечают наилучшую активность цефпиромы и цефотиама в отношении штаммов кишечных палочек — частых возбудителей инфекций мочевых путей.

А.М. Nikolovski с соавт. [21] получили 100% клинический эффект и полную эрадикацию возбудителей у 20 пациентов, страдающих острой и тяжелой инфекцией мочевых путей, что позволило им сделать вывод о цефпироме как препарате 1-го выбора при лечении этого заболевания.

Хорошая клиническая эффективность препарата была продемонстрирована у 88 пациенток с различными гинекологическими инфекционными заболеваниями, а также показана его эффективность при профилактике послеоперационных инфекций после вагинальной гистерэктомии. Клинический эффект составил 77%, бактериальная эрадикация зафиксирована в 67,8% случаев [22].

Японские авторы [23] показали эффективность цефпиромы против ряда анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*) у 146 больных в акушерско-гинекологических клиниках. Клинический эффект был зарегистрирован в 122 случаях. Эрадикация в случаях *Bacteroides spp.* выявлена у 37 из 54 больных, *Prevotella spp.* — у 38 из 49, *Porphyromonas spp.* — у 5 из 5. Нежелательные явления обнаружены в 4,76% случаев. Основываясь на этих результатах, авторы делают вывод о безопасности и эффективности цефпиромы при использовании в акушерско-гинекологических клиниках.

Интраабдоминальные инфекции

Цефиром имеет преимущество перед другими цефалоспоридами не только в отношении высокой антианаэробной активности. Так, Giamairellou [24] показала его уникальность в отношении энтерококков. Хирургические инфекции достаточно разнообразны: интраабдоминальные инфекции, встречающиеся в акушерстве и гинекологии, инфекции опорно-двигательного аппарата и мягких тканей. Учитывая особенности их протекания, антимикробная химиотерапия, как правило, играет вспомогательную роль. Обычно используют цефалоспорины 1–2-го поколения в комбинации с антианаэробными препаратами и аминогликозидами с целью расширения антимикробного спектра комбинации. Цефалоспорины 4-го поколения превышали или были равноэффективны цефотаксиму или цефтазидиму [25]. *MRSA* и *Bacteroides fragilis* не включены в спектр активности цефалоспоринов 4-го поколения, хотя некоторые штаммы были чувствительны к цефпирому. Кроме того, цефиром является единственным цефалоспорином, имеющим хорошую активность в отношении энтерококков. По мнению автора, цефиром и цефепим широко показаны для эмпири-

ческой терапии тяжелых хирургических инфекций, комбинация с нитроимидазолами (метронидазолом) может быть полезна.

Сепсис и бактериемия

Мультицентровое исследование по сравнению эффективности цефпиромы в дозе 4 г/сут и цефтазидима в дозе 6 г/сут при эмпирической терапии 100 больных тяжелым внебольничным сепсисом было проведено группой исследователей [1]. Клинический эффект при применении цефпиромы и цефтазидима составил 77 и 67%, соответственно, а бактериологический — 90 и 86% (разница не достоверна). Лечение длилось в среднем 9 дней: 1–23 дня в группе цефпиромы и 0–25 дней в группе цефтазидима. Монотерапия препаратами проведена у 82% в группе цефпиромы и 78% — в группе цефтазидима. Остальным больным лечение было дополнено метронидазолом, и/или ванкомицином, и/или противогрибковыми препаратами. Среди выделенных микроорганизмов чаще встречались кишечная палочка (35%), пневмококк (12%), золотистый стафилококк (23,8%). В целом 11 микроорганизмов были резистентны к цефпирому и 10 — к цефтазидиму. Нежелательные явления наблюдались в 29 и 22%. В обзоре рандомизированного исследования, включающего 3103 больных, леченных цефпиромом, нежелательные явления (возможно, связанные с лечением) также встречались в 22% случаев [2]. Среди 1134 больных, леченных цефтазидимом, нежелательные явления отмечены в 26% случаев. Все остальные показатели, включая летальность (9–12%), были практически одинаковы (разница недостоверна). Авторы делают вывод об эффективности и безопасности применения цефпиромы при лечении бактериемии. Более широкий антибактериальный спектр в отношении грамположительных микроорганизмов и возможность введения препарата 2 раза в сут делают его не только эффективным, но и финансово более выгодным.

Применение цефпиромы в педиатрической практике

В России, США и европейских странах цефиром не показан к применению у детей моложе 12 лет. Однако, опыт японских исследователей показал его безопасность и высокую активность при использовании в педиатрической клинике у детей в возрасте от 1 мес до 12 лет при лечении различных инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами. Авторы отметили высокую концентрацию цефпиромы в цереброспинальной жидкости при лечении гнойного менингита у детей (общий клинический эффект составил 93%) и отсутствие каких-либо нежелательных явлений [26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к наиболее важным свойствам цефпиромы относится широкий, по сравнению с цефалоспоридами 3-го поколения, спектр антибактериальной активности (стабильность к различным β-лактамазам), включающий клинически значимые грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы и большинство анаэробов. Комбинация цефпиромы с ванкомицином усиливает его клинический эффект в отношении *MRSA*, так же как и высокая активность в отношении энтерококков и анаэробов выгодно отличает его от других цефалоспоринов 3–4-го поколения. Цефиром не уступает в активности цефепиму и другим цефалоспоридам 3-го поколения: ряд исследований продемонстрировали его клиническую эффективность при лечении больных фебрильной нейтропенией и сепсисом. Цефиром хоро-

шо проникает в различные ткани организма, создавая там бактерицидные концентрации для большинства клинически значимых микроорганизмов. Препарат удобен в дозировании, что является финансово выгодным. Он малотоксичен: не превышает таковую у цефепима и цефалоспоринов 3-го поколения. Доказана эффективность антибиотика при различных тяжелых нозокомиальных

инфекциях, а широкий микробиологический спектр позволяет использовать его в режиме монотерапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Norrby S.R.I., Geddes A.M., Shah P.M. Randomized comparative trial of ceftazidime versus ceftazidime in the empirical treatment of suspected bacteraemia or sepsis. Multicentre Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Oct; 42 (4): 503–9.
2. Lehrnbecher T., Robert P., Sarah A., Alvaro F., Carlesse F., Fisher B., Hakim H., Santolaya M., Castagnola E., Davis B.L., Dupuis L.L., Gibson F., Groll A.H., Gaur A., Gupta A., Kebudi R., Petrilli S., Steinbach W.J., Villarroel M., Zaoutis T., Sung L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of clinical oncology. Special article. J Clin Oncol.* 30. 2012 by American Society of Clinical Oncology. Published Ahead of Print on September 17, 2012 as 10.1200/JCO.2012.42.7161. URL: <http://jco.ascorpubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2012.42.7161>
3. Формуляр РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. Под ред. Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина. 2011. 270 с.
4. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В. Ванкомицин и линезолид при нозокомиальных инфекциях, вызванных метициллинрезистентными стафилококками. *Врач.* 2012; 2: 39–43.
5. Bergeret M.I., Boutros N., Raymond J. In vitro combined bactericidal activity of ceftazidime and glycopeptides against glycopeptide-resistant staphylococci. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Mar; 23 (3): 247–53.
6. Georges B.I., Roche C., Archambaud M., Decun J.F., Cougot P., Conil J.M., Chaminade B., Andrieu P., Saivin S., Bonnet E., Chabannon G., Houin G., Samii K., Virenque C. Importance of a ceftazidime-vancomycin combination on bactericidal kinetics in severe MRSA infections in intensive care. *Pathol Biol (Paris).* 2002 Apr; 50 (3): 161–8.
7. Hafeez S.I., Izhar M., Ahmed A., Zafar A., Naeem M. In vitro antimicrobial activity of Ceftazidime: a new fourth-generation cephalosporin against clinically significant bacteria *J Pak Med Assoc.* 2000 Aug; 50 (8): 250–2.
8. Poiata A., Tuchilus C., Badicut I., Buiuc D. Ceftazidime susceptibility in staphylococci isolates. Ceftazidime susceptibility in staphylococci isolates. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007; 111 (1): 276–9.
9. Ishii Y.I., Ueda C., Kouyama Y., Tateda K., Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial susceptibility for β -lactams against clinical isolates from 51 medical centers in Japan (2008). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Apr; 69 (4): 443–8.
10. Strateva T.I., Ouzounova-Raykova V., Markova B., Todorova A., Marteva-Proevska Y., Mitov I. Problematic clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from the university hospitals in Sofia, Bulgaria: current status of antimicrobial resistance and prevailing resistance mechanisms. *J Med Microbiol.* 2007 Jul; 56 (Pt. 7): 956–63.
11. Ishii Y.I., Alba J., Kimura S., Shiroto K., Yamaguchi K. Evaluation of antimicrobial activity of beta-lactam antibiotics using Etest against clinical isolates from 60 medical centres in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Apr; 25 (4): 296–301.
12. Tuchilus C.I., Poiata A., Iancu L.S., Badicut I., Ambarus A., Buiuc D. Susceptibility of *Klebsiella* spp. to ceftazidime and ceftazidime. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2006 Apr-Jun; 110 (2): 465–7.
13. Huang C.C.I., Wu C.J., Wang L.R., Lee H.C., Chang C.M., Lee N.Y., Chen T.Y., Ko W.C. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Oct; 44 (5): 376–81.
14. Joukhadar C.I., Klein N., Mayer B.X., Kreischitz N., Delle-Karth G., Palkovits P., Heinz G., Muller M. Plasma and tissue pharmacokinetics of ceftazidime in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2002 Jul; 30 (7): 1478–82.
15. Lindenmann J.I., Kugler S.A., Matzi V., Porubsky C., Maier A., Dittrich P., Graninger W., Smolle-Juttner F.M., Joukhadar C. High extracellular levels of ceftazidime in unaffected and infected lung tissue of patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan; 66 (1): 160–4.
16. Дмитриева Н.В. Фебрильная нейтропения у онкологических больных. *Русский медицинский журнал.* 2003; 12 (11): 734–736.
17. Bauduer F.I., Cousin T., Boulat O., Rigal-Huguet F., Molina L., Fegueux N., Jourdan E., Boiron J.M., Reiffers J. BGMT Collaborative Group. A randomized prospective multicentre trial of ceftazidime versus piperacillin/tazobactam in febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2001 Jul; 42 (3): 379–86.
18. Su Y.C., Sheu Y.T., Peng M.Y., Yeh K.M., Huang C.Y., Wang S.M., Chang Y.F., Chang M.C., Wu M.F., Tsao S.M. An observational study on the empiric use of ceftazidime in febrile neutropenia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007 Feb; 40 (1): 62–7.
19. Timmers G.J., van Vuurden D.G., Swart E.L., Simoons-Smit A.M., Huijgens P.C. Ceftazidime as empirical treatment for febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2005 Jul; 90 (7): 1005–6.
20. Kumamoto Y., Tsukamoto T., Matsukawa M., Kunishima Y., Hirose T., Shigeta S., Yamaguchi O., Ishibashi K., Suzutani T., Yoshida H., Imafuku Y., Murai M., Watanabe K., Kobayashi Y., Uchida H., Matsuda S., Sato S., Fujime M., Fujita K., Igari J., Oguri T., Yamaguchi K., Furuya N., Deguchi T., Ishihara S., Ooe H., Oka T., Kitamura M., Fukuhara Y., Kamidono S., Arakawa S., Kumon H., Monden K., Matsumoto T., Muratani T., Naito S., Egashira T., Konishi T., Kohno S., Hirakata Y., Kondo A., Matsuda J., Nakano M. Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (2004). III. Secular changes in susceptibility. *Japanese J Antibiot.* 2006 Aug; 59 (4): 217–315.
21. Nikolovski M., Kotsev Iu., Panchev P. Treatment with cerom (ceftazidime) in severe urological infections. *Khirurgia (Sofia).* 2004; 60 (4–5): 39–41.
22. Hayashi Y., Yamashita T., Nakata T., Huji T., Kojima T., Katayama H., Ishikawa M. Ceftazidime sulphate for gynecological infections and prophylaxis of non-laparotomy surgery in patients with benign disease. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 May; 19 (5): 405–11.
23. Mikamo H.I., Sato Y., Hayasaki Y., Hua Y.X., Tamaya T., Iwasa S., Kawazoe K., Furuta N., Ito M., Nomura M., Tsukahara Y., Furui K., Sakakibara K., Hattori S., Sugiyama M., Ohnishi N., Hirose R., Nakagawa M., Yamada Y., Hashiyama T., Arahori K., Izumi K., Shiraki S., Morishita S., Watanabe K. Clinical efficacy of ceftazidime sulfate against *Bacteroides* species, *Prevotella* species and *Porphyromonas* species. Society of Anaerobic Bacterial Infections in the fields of obstetrics and gynecology in Gifu. *Japanese J Antibiot.* 2000 Jan; 53 (1): 26–45.
24. Giamarellou H. Fourth generation cephalosporins in the antimicrobial chemotherapy of surgical infections. *J Chemotherapy.* 1999 Dec; 11 (2): 486–93.
25. Cereda R.F.I., Sader H.S., Barth A.L., Segura A., Kage R., Novakonski A., Pignatari A.C. Evaluation of the in vitro Activity of Two Fourth — Generation Cephalosporins Against Bacterial Samples Isolated From Patients in Several Brazilian Hospitals. *Braz J Infect Dis.* 1999 Oct; 3 (5): 189–196.
26. Matsuoka S., Takahashi Y., Kuroda Y. Clinical evaluation of Ceftazidime in pediatric field. *Japanese J Antibiot.* 1991; 44 (4): 462–465.
27. Meguro H., Fujii R., Tajima T., Abe T. Clinical evaluation of Ceftazidime in Children. *Japanese J Antibiot.* 1991 Feb; 44 (2): 160–7.
28. Furakawa S., Okada T. Clinical evaluation of Ceftazidime in pediatrics and a study on the penetration into cerebrospinal fluid. *Japanese J Antibiot.* 1991; 44 (4): 472–479.