

Cefalosporyny

Christopher J. Harrison, MD*,
Denise Bratcher, DO*

Doktorzy Harrison i Bratcher deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

*Children's Mercy
Hospitals and Clinics,
Pediatric Infectious Diseases,
University of Missouri,
Kansas City, Mo.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinni umieć:

1. Opisać mechanizm działania cefalosporyn.
2. Przedstawić dwa najczęstsze mechanizmy oporności na penicyliny.
3. Omówić najczęstsze działania niepożądane często stosowanych cefalosporyn.
4. Wymienić cefalosporyny działające na rodzaj *Pseudomonas*.

Wprowadzenie

Cefalosporyny są antybiotykami β -laktamowymi, których mechanizm działania i budowa są podobne do penicylin (rycina). Penicyliny i cefalosporyny mają ten sam czterocząłowy „rdzeń” – pierścień β -laktamowy, ale cefalosporyny mają dodatkowy atom w pierścieniu bocznym. Zmodyfikowanie łańcuchów bocznych któregośkolwiek pierścienia zmienia aktywność przeciwbakteryjną, oporność na β -laktamazy lub farmakokinetykę. Drobnoustroje chorobotwórcze wrażliwe na penicyliny są zazwyczaj wrażliwe na cefalosporyny. Wyjątkiem są rodzaje *Listeria* oraz *Pasteurella*. Cefalosporyny są aktywne wobec powszechnie występujących bakterii Gram-ujemnych, takich jak: *Escherichia coli*, nie dający się typować *Haemophilus influenzae* (ntHi) oraz *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę (methicilin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA), ale wszystkie odporne na metycylinę szczepy *S. aureus* (methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) i enterokoki są odporne na cefalosporyny. Ze względu na minimalne zastosowanie lub niedostępność nie zostały omówione: cefalotylna, moksalaktam, cefamandol, cefonicyd, ceforanid, ceftyzoksym, cefoperazon, ceftirom, cefmetazol i cefotetan.

Mechanizm działania

Aby ułatwić zrozumienie mechanizmu działania cefalosporyn, porównajmy sztywną ścianę komórkową bakterii do serii zachodzących na siebie jednostek, przypominających dachówki. Podczas replikacji bakteria usuwa te „dachówki” obwodowo, aby umożliwić podział komórki za pomocą procesu podobnego do „obrywania” z jednoczesnym umieszczeniem nowych „dachówek” na końcach tego, co stanie się dwiema bakteriami. Ten proces wymaga udziału enzymów, które sprzęgają dachówki. Te enzymy są miejscem działania antybiotyków β -laktamowych i są nazywane białkami wiązania penicylin (penicylin-binding protein, PBP). Działanie antybiotyku wymaga związania się z PBP, co zapobiega zamknięciu wrażliwych końców dzielącej się komórki bakteryjnej, powoduje naturalne powstanie hiperosmotycznego ciśnienia wewnątrz komórki bakteryjnej, co prowadzi do jej rozerwania. Dlatego antybiotyki β -laktamowe są bakterioobójcze.

Mechanizm oporności bakterii

Antybiotyki β -laktamowe mają duże powinowactwo do większości PBP wrażliwych bakterii chorobotwórczych. Każdy szczep bakteryjny ma liczne i różne PBP. Bakterie Gram-ujemne mogą mieć mieszankę miejsc wiążących penicyliny inną niż bakterie Gram-dodatnie. Różne cefalosporyny wiążą się z odmiennymi PBP z różnym natężeniem (przede wszystkim z PBP 2B, 1A i 2X, a słabiej z PBP3). Mutacje PBP mogą zmniejszać powinowactwo antybiotyków β -laktamowych u pewnych drobnoustrojów chorobotwórczych, co wymaga zwiększenia stężenia leku, aby zahamować wzrost bakterii, gdyż antybiotyk musi znaleźć się w pobliżu zmutowanych PBP. Większe dawki leku mogą zwalkować tę przeszkodę, tak jak w przypadku stosowania dużych dawek amoksycyliny w ostrym zapaleniu ucha środkowego wywołanym przez niewrażliwy na penicyliny *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, PNSP).

Innym powszechnie występującym mechanizmem oporności jest wytwarzanie β -laktamaz – enzymów bakteryjnych, które otwierają rdzeń pierścienia β -laktamowego, co uniemożliwia połączenie się antybiotyku z PBP. Przykładem jest β -laktamaza TEM-1 ntHi, która inaktywuje cefaklor i cefprozyl. Zmiany strukturalne wprowadzone w pierścieniach lub łańcuchach bocznych cefalosporyn chronią wrażliwe miejsca przed działaniem β -laktamaz. Dlatego ce-

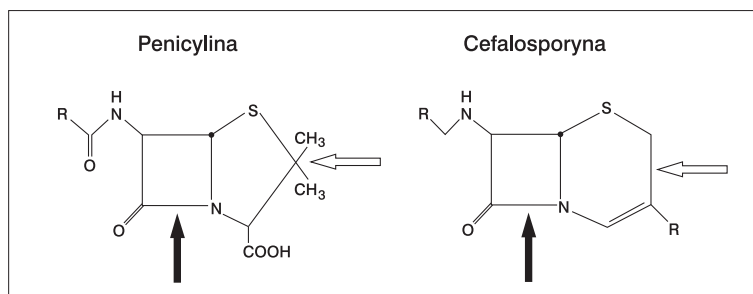
Skróty często używane

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy
MRSA – gronkowiec złocisty odporny na metycylinę
MSSA – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę
ntHi – nie dający się typować *Haemophilus influenzae*
PBP – białka wiążące penicyliny

furoksym lub ceftriakson są odporne na działanie licznych β -laktamaz, łącznie z ntHi TEM-1. β -laktamazy o rozszerzonym zakresie substratowym (extended spectrum beta-laktamases, ESBL) oraz β -laktamazy Amp-C, znajdujące przede wszystkim u szpitalnych szczepów Gram-ujemnych bakterii chorobotwórczych, inaktywują wszystkie obecnie stosowane cefalosporyny.

Przegląd cefalosporyn

Cefalosporyny dzielą się na generacje (tab. 1). Ogólnie, im niższa generacja cefalosporyn, tym większa aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, a im wyższa generacja cefalosporyn, tym większa aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych. Cefalosporyna czwartej generacji – cefepim – jest tu wyjątkiem, gdyż jej aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich odpowiada cefalosporynie I generacji, a wobec Gram-ujemnych – III generacji. Poszczególne cefalosporyny wyższych generacji mają jednak zróżnicowane właściwości, które mogą wskazywać na ich zastosowanie (tab. 2 i 3). Dawki i odstępy między nimi są różne dla poszczególnych cefalosporyn (tab. 4). Na przenikanie cefalosporyn do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) może wpływać zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (tab. 5).



RYCINA. Porównanie budowy penicyliny i cefalosporyny. Czarne strzałki wskazują 4-członowy rdzeń β -laktamu w penicylinach i cefalosporynach. Jasne strzałki wskazują 5- i 6-członowe pierścienie boczne penicylin i cefalosporyn. R oznacza dodatkowy łańcuch boczny. Podstawienie w tym miejscu różnych grup chemicznych daje odmienne zakresy działania antybiotyków, różne właściwości farmakokinetyczne lub odporność na działanie β -laktamaz.

Profil działań niepożądanych cefalosporyn nie różni się od profilu penicylin. Nieswędząca wysypka występuje u 1-2,8% chorych, ale nie stanowi przeciwwskazania do przyszłego stosowania cefalosporyn. Prawdziwe reakcje anafilaktyczne na cefalosporyny występują rzadko. Ich częstość szacuje się na 0,0001-0,1%. Anafilaksja wywołana przez cefalosporyny nie występuje częściej u chorych uczulonych na penicylinę, a z nowszych danych wynika,

TABELA 1. Klasyfikacja cefalosporyn

Nazwa międzynarodowa	Nazwa firmowa	Producent*	Droga podania
I generacja			
Cefradoksyl	Duricef®	Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ	Doustnie
Cefaleksyna	Keflex®	Advancis Middle Brook, Germantown, MD	Doustnie
Cefradyna	Velosef®	Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ	Doustnie, domięśniowo, dożylnie
Cefazolina	Ancef®	GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, NC	Domięśniowo, dożylnie
II generacja			
Cefaklor	Ceclor®	Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN	Doustnie
Cefprozyl	Cefzil®	Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ	Doustnie
Cefuroksym aksetyl	Ceftin®	GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, NC	Doustnie
Cefuroksym	Zinacef®	GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, NC	Domięśniowo, dożylnie
Cefamycyny			
Cefoksytyna	Mefoxin®	Merck and Company, Whitehouse Station, NJ	Domięśniowo, dożylnie
III generacja			
†Cefdynir	Omnicef®	Abbott, Abbott Park, IL	Doustnie
Cefiksym	Suprax®	Lupin, Baltimore, MD	Doustnie
Proksetyl cefopodoksymu	Vantin®	Pfizer, New York, NY	Doustnie
Ceftybuten	Cedax®	Shinogi, Florham Park, NJ	Doustnie
Cefotaksym	Claforan®	Hospira, Lake Forest, IL	Domięśniowo, dożylnie
Ceftazydym	Fortaz®	GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, NC	Domięśniowo, dożylnie
†Ceftriakson	Recephin®	Roche, Nutley, NJ	Domięśniowo, dożylnie
IV generacja			
†Cefepim	Maxipime®	Elan, Gainesville, GA; ER Squibb and Sons, Inc, New Brunswick, NJ	Dożylnie

*Producenci preparatów generycznych – zob. Lexi-Comp Oline, Lexi-Comp, Inc, Hudson, Ohio.

†Jeszcze nie produkowane jako leki generyczne.

TABELA 2. Zakres działania przeciwbakteryjnego wybranych cefalosporyn wobec ziarniaków Gram-dodatnich poza płynem mózgowo-rdzeniowym*

Lek	MSSA	MRSA	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (MIC penicylin <0,1 mg/l)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (MIC penicylin 0,1-1,0 mg/l)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (MIC penicylin >0,1 mg/l)	<i>Streptococcus agalaciae</i>
Cefaklor	4	0	0	4	1	0	2
Cefradoksyl	4	0	1	4	1	0	2
Cefaleksyna	4	0	1	4	1	0	2
Cefradyna	4	0	1	4	1	0	2
Cefprozyl	4	0	1	4	2	0	2
Aksetyl cefuroksymu	4	0	1	4	2	0	2
Proksetyl cefuroksymu	4	0	0	4	2	0	2
Cefdynir	4	0	0	4	2	0	2
Cefiksym	0	0	0	4	0	0	1
Ceftybuten	0	0	0	3	0	0	1
Cefazolina	4	0	1	4	1	0	2
Cefoksytyna	4	0	0	4	1	0	2
Cefuroksym dożylny	4	0	1	4	3	1	3
Ceftriakson	3-4	0	0	4	4	4	4
Cefotaksym	4	0	1	4	4	4	4
Ceftazydym	2	0	0	4	0	0	2
Cefepim	4	0	2	4	4	4	4

Objaśnienia: 4 = >90% wrażliwych, 3 = 75-90% wrażliwych, 2 = 50-74% wrażliwych, 1 = <50% wrażliwych, 0 = słaba wrażliwość lub brak.
MIC – minimalne stężenie hamujące, MRSA – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, MSSA – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę.

że wcześniej oceniana częstość reakcji krzyżowych między penicylinami a cefalosporynami była przeszacowana. Cefalosporyny, których łańcuch boczny jest podobny do występującego w penicylinie lub amoksylicynie, częściej wchodzi w reakcje krzyżowe, nawet jeśli zagrożenie jest niewielkie (0,5%). Dotyczy to przede wszystkim cefalosporyn I generacji (cefaleksyny, cefadroksylu oraz cefazoliny). W przypadku cefalosporyn II, III i IV generacji nie stwierdza się zwiększonego ryzyka reakcji krzyżowych. Na tej podstawie American Academy of Pediatrics w swoich zaleceniach dotyczących leczenia zapalenia ucha środkowego i zatok dopuściła stosowanie cefalosporyn doustnie u tych chorych, którzy zgłaszali uczulenie na penicyliny.

Cefalosporyny I generacji

Zakres działania i farmakokinetyka

Cefalosporyny I generacji działają przede wszystkim na ziarniaki Gram-dodatnie, w tym na MSSA oraz paciorkowce. Nie działają na enterokoki, MRSA lub rodzaj *Listeria*. Wszystkie mają niemal identyczny zakres działania. Doustne cefalosporyny I generacji, takie jak cefaleksyna, cefadroksyl i cefradyna, dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Osiągają stężenie lecznicze niemal we wszystkich tkankach, łącznie z opłucną, płynem maziowym i kośćmi, z wyjątkiem płynu ucha środkowego. Okres półtrwania cefadroksylu przekracza 1 h, a podaje się go co 12 h,

natomiast cefaleksynę podaje się co 6-8 h. Cefalosporyn I generacji nie należy stosować przy podejrzeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, gdyż słabo przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego zarówno zmienionego zapalnie, jak i nie.

Wskazania

Cefalosporyny I generacji stosuje się w zakażeniach MSSA oraz paciorkowcami, ale nie są one lekami pierwszego wyboru w zakażeniach u dzieci (tab. 6).

Działania niepożądane

Czasami przy stosowaniu cefalosporyn I generacji doustnie mogą wystąpić łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności, wymioty lub biegunka oraz rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy. Opisywano niewielkie działanie nefrotoksyczne oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Do innych działań niepożądanych należą: małopłytkowość, leukopenia, eozynofilia oraz gorączka polekowa.

Cefalosporyny II generacji

Podobnie do cefalosporyn I generacji rzadko bywają lekami pierwszego wyboru. Są stosowane jako leki drugiego wyboru w zakażeniach skóry, tkanek miękkich i dróg oddechowych, w tym w zapaleniu ucha środkowego, zapaleniu płuc oraz ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok.

TABELA 3. Zakres działania przeciwbakteryjnego wybranych cefalosporyn wobec rodzajów *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz Gram-ujemnych pałeczek jelitowych

Lek	<i>Escherichia coli</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamazoujemny	<i>Haemophilus influenzae</i> β-laktamazododatni	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Serratia</i> sp.	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
Cefaklor	2	3	0	0	0	0	0	0
Cefaleksyna	3	2	1	0	0	0	0	0
Cefadroksyl	2	2	1	0	0	0	0	0
Cefradyna	2	2	1	0	0	0	0	0
Cefprozyl	2	3	0	0	0	0	0	0
Aksetyl Cefuroksymu (ester acetyloksyetylowy)	2	4	3	0	0	2	0	0
Proksetyl cefopodoksymu	2	4	3	0	1	2	0	0
Cefdynir	3	3	3	1	1	2	0	0
Cefiksym	4	4	4	3	2	3	0	0
Ceftybuten	4	4	4	3	3	3	0	0
Cefazolina	3	2	2	0	0	0	0	0
Cefoksytyna	3	3	2	2	0	0	0	3
Cefuroksym dożylny	3	4	4	0	0	2	0	0
Cefotaksym	4	4	4	3	4	3	0	1
Ceftriakson	4	4	4	3	4	3	0	1
Ceftazydym	4	4	4	4	4	3	4	0
Cefepim	4	4	4	4	4	4	4	1

Objaśnienia: 4 = >90% wrażliwych, 3 = 75-90% wrażliwych, 2 = 50-74% wrażliwych, 1 = <50% wrażliwych, 0 = słaba wrażliwość lub brak.

Zakres działania

Ze względu na większą stabilność wobec β-laktamaz cefalosporyny II generacji wykazują silniejsze działanie na liczne szczepy *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* oraz *Moraxella catarrhalis*, ale słabiej działają na bakterie Gram-ujemne od cefalosporyn III generacji. Cefalosporyny II generacji zachowują aktywność wobec bakterii Gram-dodatnich, łącznie ze szczepami PNSP, ale słabiej działają na *S. aureus* od cefalosporyn I generacji. Cefoksytyna – cefamycyna – jest zaklasyfikowana do cefalosporyn II generacji, ale ma silniejsze działanie na bakterie beztlenowe, zwłaszcza *Bacteroides fragilis*. Cefoksytyna działa także na szybko rosnące mykobakterie niegruźlicze, dlatego często stanowi składnik wielolekowego leczenia skojarzonego w ciężkich zakażeniach tymi mykobakteriami. Cefalosporyny II generacji nie działają na enterokoki, rodzaj *Pseudomonas*, MRSA i *S. epidermidis*.

Farmakokinetyka

W porównaniu z cefaklorem i cefprozylem, które dobrze wchłaniają się po podaniu doustnie, biodostępność aksetylu cefuroksymu jest mniejsza niż 50%, ale zwiększa się wtedy, gdy lek przyjmuje się podczas posiłków.

Biodostępność aksetylu cefuroksymu zawiesziny jest mniejsza i przy zmianie jednej z tych postaci na drugą konieczna jest zmiana dawkowania. Aksetyl cefuroksymu jest szybko hydrolizowany w przewodzie pokarmowym i surowicy do związku macierzystego, jakim jest cefuroksym.

Cefalosporyny II generacji osiągają stężenie lecznicze w większości tkanek, także w płynie w jamie opłucnej, płynie maziowym i w kościach. Z cefalosporyn II generacji cefuroksym przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, ale nie zaleca się jego stosowania w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z powodu potencjalnego opóźnionego wyjaławiania PMR, niepowodzeń leczniczych i częstszej utraty słuchu w porównaniu z ceftriaksonem. Zakres działania cefoksytyny na bakterie Gram-ujemne sprawia, że uzasadnione jest jej stosowanie w profilaktyce zakażeń w okresie okołoperacyjnym w przypadku zabiegów w obrębie jamy brzusznej lub miednicy.

Wskazania

Najczęstszym wskazaniem do stosowania cefalosporyn u dzieci jest ostre zapalenie ucha środkowego i ostre bakteryjne zapalenie zatok. Te leki są zalecane w wytycznych

TABELA 4. Zalecane dawkowanie cefalosporyn u dzieci

Lek	Dawka dobową (mg/kg)	Odstęp między dawkami (h)
Doustnie		
Cefaklor	20-40	8-12
Cefadroksyl	30	12
Cefaleksyna	25-100	6-8
Cefprozyl	15-30	12
Cefradyna	25-100	6-12
Cefuroksym, doustnie	20-30	12
Cefdynir	14	12-24*
Cefopodoksym	10	12
Cefiksym	8	12-24
Ceftybuten	9	24
Pozajelitowo		
Cefazolina	50-100	8
Cefoksytyna	80-160	4-6
Cefuroksym dożylnie	100-240 [†]	6-8
Ceftriakson	50-100	12-24
Cefotaksym	100-300 [†]	6-8
Ceftazydym	100-150	8
Cefepim	150	8-12 [§]

*Ostatnio stwierdzono, że dawka dobową 30 mg/kg jest najskuteczniejsza farmakodynamicznie (zob. Bowlware i wsp., zalecane piśmiennictwo), ale nie została zatwierdzona przez FDA.
[†]Rzadko dobową dawką <150 mg/kg bywa przydatna.
[§]Najnowsze publikacje podają w wątpliwość skuteczność cefepimu w porównaniu z lekiem referencyjnym.

American Academy of Pediatrics (tab. 7) do leczenia chorych uczulonych na penicyliny oraz tych, u których zawiodły leki pierwszego wyboru. Z cefalosporyn II generacji cefuroksym i cefprozyl mają umiarkowaną aktywność wobec PNSP (aktywne do MIC penicylin 0,45 mg/l [045 µg/ml]). Cefaklor nie ma takiej aktywności. Ostatnio zwiększa się oporność rodzaju *Bacteroides* na cefoksytynę, co może ograniczyć jej stosowanie jako leku alternatywnego w zakażeniach narządów jamy brzusznej oraz miednicy.

Działania niepożądane

Reakcje podobne do choroby posurowiczej z wysypką, gorączką i zapaleniem stawów, przede wszystkim w przypadku stosowania cefakloru i cefprozylu. Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile* obserwuje się częściej przy stosowaniu cefoksytyny.

Cefalosporyny III generacji stosowane dożylnie

Różnice w zakresie działania cefotaksymu i ceftriaksonu są nieznaczne, ale różnice we właściwościach farmakokinetycznych wyraźne (długi okres półtrwania plus mieszane

wydalanie przez nerki i z żółcią ceftriaksonu wobec wydalania niemal całkowicie przez nerki oraz krótszego okresu półtrwania cefotaksymu). Ceftazydym, pierwsza cefalosporyna działająca na pałeczki ropy błękitnej (*Pseudomonas* sp.), ma właściwości farmakokinetyczne podobne do cefotaksymu. Wskazania do stosowania pozajelitowo podano w tabeli 8.

Żadna z cefalosporyn III generacji nie jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku zakażeń szczepami MSSA i żadna nie nadaje się do leczenia w monoterapii zakażeń płynu mózgowo-rdzeniowego szczepami PNSP. W 2003 roku zmodyfikowano progi ceftriaksonu i cefotaksymu dla pneumokoków, rozróżniając pneumokoki odporne w miejscach innych niż płyn mózgowo-rdzeniowy od tych w PMR. Dla zakażeń PMR próg wrażliwości wynosi 0,5 µg/ml, próg średniej wrażliwości – 1,0 µg/ml, a próg oporności – 2,0 µg/ml. Poza PMR odpowiednie progi wynoszą: 1,0, 2,0 i 4,0 µg/ml.

Ceftriakson

Zakres działania. Ceftriakson działa bakteriobójczo na Gram-ujemne bakterie chorobotwórcze, zwłaszcza wszystkie *H. influenzae* (łącznie z wytwarzającymi β-laktamazy), *M. catarrhalis*, większość *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, rodzaje *Morganella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* oraz *Acinetobacter* (ale nie wielooporne szczepy z Iraku). Działa także na wszystkie paciorkowce grupy A i B i niemal wszystkie szczepy *S. pneumoniae*, łącznie z PNSP, ale poza płynem mózgowo-rdzeniowym. Stwierdzona *in vitro* aktywność wobec MSSA nie jest pewna klinicznie, poza zakażeniami o małym inokulum. Oporne są *S. epidermidis*, inne gronkowce koagulazododatnie, MRSA oraz wszystkie enterokoki. Ceftriakson ma minimalne działanie na bakterie beztlenowe.

Farmakokinetyka. Ceftriakson, w przeciwieństwie do innych cefalosporyn, silnie wiąże się z białkami osocza. To wydłuża jego okres półtrwania (5,5-8,7 h poza okresem noworodkowym oraz 9,0-15,5 h u noworodków), co pozwala na dawkowanie 1 lub 2 razy na dobę. Ponieważ ceftriakson wypiera bilirubinę z połączeń z albuminami, większość klinicystów unika podawania go noworodkom. Lek przenika do kości, stawów, mięśni, skóry oraz ucha środkowego, a ok. 10% dociera do PMR przez zmienione zapalnie opony mózgowo-rdzeniowe. Do 70% ceftriaksonu wydalają się z moczem w postaci niezmienionej, a pozostałość też w postaci niezmienionej przechodzi do żółci (kał zawiera duże stężenie leku).

Dawkowanie. W leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci dawka dobową ceftriaksonu wynosi 100 mg/kg masy ciała w pojedynczej dawce lub 2 dawkach podzielonych co 12 h, maksymalna dawka dobową wynosi 4 g. Poza zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych dawka wynosi 50-75 mg/kg raz na dobę. W przypadku wstrzyknięć domięśniowych rozcieńczenie leku w 1% roztworze lidokainy (250-450 mg/ml) zmniejsza ból.

TABELA 5. Przenikanie cefalosporyn do płynu mózgowo-rdzeniowego

	Średnia z zapaleniem	Średnia bez zapalenia (nienaruszona bariera krew-mózg)
I generacja	Nie przenikają	Nie przenikają
II generacja	8% szczytowego stężenia w surowicy, ale duża zmienność	<3%
III generacja	9-12% szczytowego stężenia w surowicy, minimalna zmienność	<3%
IV generacja	9% szczytowego stężenia w surowicy, umiarkowana zmienność	<3%

Działania niepożądane. Występują u mniej niż 5% chorych i obejmują trombocytozę, przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje alergiczne i leukopenię. Od początku 2 tygodnia stosowania istnieje ryzyko neutropenii lub trombocytopenii, które może sięgnąć 15% po 2 tygodniach leczenia. Nadkażenie drożdżakami (najczęściej w postaci wysypki pieluszkowej) i biegunka występują u 10-15%, a eozynofilia u 6% chorych. Ceftriakson może powodować zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*. Obecność złogów w drogach żółciowych i kamicę rzekomą częściej stwierdza się u młodych chorych. Jest to uzależnione od dawki i występuje przede wszystkim przy ograniczeniu picia płynów lub zastojowi w drogach żółciowych. Ważnym, choć rzadko występującym, działaniem niepożądanym jest potencjalnie śmiertelna hemoliza immunologiczna, która może wystąpić mimo wcześniejszego bezpiecznego leczenia ceftriaksonem. Powikłanie to ma nagły początek (poniżej 45 minut po podaniu) i może przejść w zatrzymanie krążenia w czasie krótszym niż 2 h. Kompleksy ceftriak-

son-immunoglobulina M wiążą się z krwinkami czerwonymi, aktywują dopełniacz i powodują hemolizę. Niemal wszystkie przypadki tego powikłania opisano u chorych o upośledzonej odporności.

Cefotaksym

Cefotaksym i ceftriakson są stosowane w podobnych sytuacjach klinicznych, gdyż mają podobny zakres działania. Przewaga cefotaksymu nad ceftriaksonem polega na niewypieraniu bilirubiny z połączenia z albuminami (lek preferowany u noworodków), lepszej aktywności wobec MSSA *in vivo* i niepowodowaniu osadów w pęcherzyku żółciowym.

Farmakokinetyka. Okres półtrwania (3,4-6,4 h u noworodków w porównaniu z 1,1-1,8 h u starszych chorych) wymaga podawania leku co 6-8 h, z wyjątkiem okresu noworodkowego. Lek jest wydalany przede wszystkim przez nerki (do 36% w postaci niezmienionej, 15-25% w postaci czynnego metabolitu, a 20-25% w postaci nieczynnych metabolitów).

TABELA 6. Zastosowanie/wskazania dla cefalosporyn I generacji w pediatrii

Zakażenia skóry/tkanek miękkich: zapalenie tkanki łącznej, ropnie, zakażenia ran

Bakterie chorobotwórcze: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*

Powszechnie stosuje się cefazolinę, jeśli chory jest hospitalizowany, cefaleksynę, jeśli leczony ambulatoryjnie lub przy przejściu na leczenie doustne

Cefalosporyny nie działają na MRSA

Zapalenie gardła

Bakterie chorobotwórcze: *S. pyogenes* bardzo wrażliwy na wszystkie cefalosporyny, ale preferuje się I generację jako leczenie alternatywne z powodu wąskiego zakresu działania

Zalecenie stosowania cefadroksylu w jednorazowej dawce dobowej może poprawić przestrzeganie zaleceń, ale ogranicza je koszt

Lekami z wyboru pozostają penicylina lub amoksylicyna

Ostre zapalenie szpiku i kości

Bakterie chorobotwórcze: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (jeśli wrażliwe na penicylinę)

Początkowo cefazolina, a następnie cefaleksyna doustnie są alternatywą penicylin odpornych na działanie penicylinaz

Niektórzy eksperci zalecają skojarzenie cefazoliny z klindamycyną, jeśli przewaga MRSA jest znaczna

Zapobiegawczo w chirurgii

Bakterie chorobotwórcze: *S. aureus*

W operacjach czystych oraz czystych-zanieczyszczonych stosuje się cefazolinę

Cefuroksym – cefalosporyna II generacji – jest także powszechnie stosowany

Niepowikłane zakażenia dróg moczowych

Bakterie chorobotwórcze: *Escherichia coli*, rodzaje *Klebsiella* oraz *Proteus* (indoloujemny) sp.

W warunkach ambulatoryjnych stosuje się cefaleksynę, jeśli znana jest wrażliwość

MRSA – gronkowiec złocisty odporny na metycylinę

TABELA 7. Zastosowanie/wskazania dla cefalosporyn II generacji w pediatrii

Ostre zapalenie ucha środkowego i ostre bakteryjne zapalenie zatok, niepowikłane

- Bakterie chorobotwórcze: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*
- Zalecany jest aksetyl cefuroksymu jako alternatywa, ale jest mniej skuteczny wobec PNSP od amoksycyliny
- Lekiem z wyboru pozostaje amoksycyлина

Zapalenie płuc

- Bakterie chorobotwórcze: *S. pneumoniae* (wrażliwe i niewrażliwe na penicylinę), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
- Cefprozyl i aksetyl cefuroksymu mają umiarkowane działanie na PNSP

Zakażenia kości/stawów wywołane gronkowcem wrażliwym na metycylinę: przejście na leczenie doustne po wcześniejszym dożylnym

- Bakterie chorobotwórcze: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*
- Alternatywą opornych na penicyliny cefalosporyn I generacji są cefprozyl i aksetyl cefuroksymu

Profilaktycznie w operacjach na przewodzie pokarmowym oraz ginekologicznych

- Bakterie chorobotwórcze: *E. coli*, *Bacteroides fragilis* oraz inne beztlenowe
- Zapobiegawczo powszechnie stosuje się cefoksytynę

Zapalenie narządów miednicy mniejszej (PID)

- Bakterie chorobotwórcze: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *B. fragilis* i inne beztlenowe
- U chorych hospitalizowanych CDC zaleca cefoksytynę w skojarzeniu z doustną doksycyliną

PNSP – gronkowiec złocisty niewrażliwy na penicyliny.

Działania niepożądane. Występują rzadko (<5%) i są to: alergia, biegunka oraz wysypka skórna. U około 7% chorych może wystąpić nadkażenie rodzajem *Candida*.

Ceftazydym

Działa na większość Gram-ujemnych bakterii chorobotwórczych oraz rodzaj *Pseudomonas*. Jest skuteczny w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez *P. aeruginosa*. Ceftazydym słabo działa na pneumokoki i MSSA i nie działa na MRSA, szczepy *S. epidermidis* odporne na metycylinę ani enterokoki. Ponadto lek może indukować, wytwarzanie dużych ilości cefalosporynaz przez większość szpitalnych bakterii Gram-ujemnych, takich jak: rodzaje *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* oraz *Enterobacter* (SPACE), powodując ich oporność. Jego zastosowanie zmniejsza się z powodu większej zdolności do wywoływania oporności w porównaniu z cefepimem.

Farmakokinetyka. Okres półtrwania wynoszący 1,4-2,1 h umożliwia podawanie leku co 8 h. Niemal cała podana dawka jest wydalana przez nerki.

Działania niepożądane. Są niemal identyczne do działań niepożądanych cefotaksymu.

Cefalosporyny III generacji stosowane doustnie

Cefdynir i cefpodoksym mają zrównoważony zakres działania na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Cefdynir ma przyjemny smak, podczas gdy cefpodoksym jest gorzki. Obydwa antybiotyki działają na MSSA i niektóre PNSP, ale granicą działania na PNSP jest MIC 0,45 µg/ml.

Cefiksym i ceftybuten mają podobny zakres działania, dawkowania oraz odstępów między dawkami, ale aktywność cefiksymu wobec bakterii Gram-dodatnich jest nieco większa. Ceftybuten słabiej działa na *M. catarrhalis*. Oby-

dwa antybiotyki silnie działają pałeczki Gram-ujemne i są stabilniejsze wobec działania β-laktamaz w porównaniu z innymi cefalosporynami stosowanymi doustnie.

Wskazania

Cefpodoksym i cefdynir są stosowane w pojedynczej dawce dobowej lub w 2 dawkach co 12 h przede wszystkim w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego, ostrego bakteryjnego zapalenia zatok i u chorych uczulonych na penicylinę w zapaleniu gardła wywołanym przez paciorkowce grupy A. Cefdynir wydaje się skuteczniejszy, jeśli podaje się go 2 razy na dobę, a w niektórych przypadkach ntHi lub średnio wrażliwych PNSP w większej liczbie dawek niż zatwierdzone przez FDA.

Ceftybuten oraz cefiksym doskonale nadają się do leczenia zakażeń dróg moczowych lub dróg oddechowych wywołanych przez ntHi wytwarzające β-laktamazę. Każdy można stosować w pojedynczej dawce dobowej w leczeniu zapalenia gardła wywołanego przez paciorkowce grupy A. Cefiksym w leczeniu odmiedniczkowego zapalenia nerek bez bakteriemii jest równie skuteczny, jak ceftriakson podawany pozajelitowo i jest zalecany przez CDC w leczeniu rzeżączki.

Działania niepożądane

Cefdynir sprawia, że stolce wyglądają na „krwawe”, gdy niemowlęta otrzymują pokarmy zawierające żelazo. Zarówno cefdynir, jak i cefpodoksym u ok. 8% chorych wywołują biegunkę, a cefpodoksym wiąże się z częstszym występowaniem wymiotów. Do działań niepożądanych cefiksymu i ceftybutenu należą: biegunka do 10% oraz pieluszkowe zapalenie skóry u 7% leczonych.

Cefepim – cefalosporyna IV generacji

Cefepim został zarejestrowany przez FDA do stosowania u chorych powyżej 2 miesiąca życia.

TABELA 8. Zastosowanie/wskazania dla pozajelitowych cefalosporyn III i IV generacji w pediatrii

Gorączka bez ogniska zakażenia u małych dzieci

- Bakterie chorobotwórcze: *Streptococcus pneumoniae*, rzadziej *Salmonella* lub meningokoki
- Ceftriakson (50 mg/kg domięśniowo lub dożylnie) jest powszechnie stosowany u gorączkujących dzieci bez klinicznego ogniska zakażenia, po wyhodowaniu drobnoustroju

Powikłane zapalenie płuc lub zapalenie zatok (np. ropień opłucnej lub oczodołowe zapalenie tkanki łącznej)

- Cefotaksym albo ceftriakson plus klindamycyna lub wankomycyna
- W ciężkiej postaci wankomycyna
- Przyczyną jest najczęściej flora dróg oddechowych
- Pneumokoki, MSSA, pozaszpitalne MRSA i (lub) niedający się typować *Haemophilus influenzae*
- Nawet zakażenia wysoce opornymi na penicylinę pneumokokami można skutecznie leczyć dużymi dawkami ceftriaksonu lub cefotaksymu, z wyjątkiem zakażeń OUN

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych*

- Noworodki: cefotaksym plus ampicylina
- Potencjalne bakterie chorobotwórcze: *Coli* lub paciorkowiec grupy B, listerie lub enterokoki
- *Listeria* sp. i enterokoki są z natury odporne na cefalosporyny, a więc do chwili zidentyfikowania patogenu należy kojarzyć cefalosporynę z ampicyliną
- Dzieci: wankomycyna w skojarzeniu z cefotaksymem, albo ceftriaksonem
- Bakterie chorobotwórcze: meningokoki lub pneumokoki wrażliwe na penicylinę
- Zakażenia pneumokokami opornymi na penicylinę wymagają empirycznego leczenia skojarzonego z wankomycyną aż do chwili identyfikacji bakterii zakażającej

Niereagujące na leczenie ostre zapalenie ucha środkowego

- Ceftriakson w dawce 50 mg/kg w 1-3 dawkach podzielonych domięśniowo przez 1-5 dni

Zakażenia *Neisseria gonorrhoea*

- Ceftriakson 125 mg domięśniowo w dawce pojedynczej lub
- Cefiksym w pojedynczej dawce 400 mg doustnie

Borelioza OUN lub choroba stawów

Potencjalne zakażenie pałeczką ropy błękitnej

- Preferowane są cefepim lub ceftazydym z powodu słabszego działania nefro- i otosocznego oraz braku konieczności monitorowania stężenia leku
- Osteochondritis stopy (przebiecie): monoterapia
- Gorączka z neutropenią: poza ceftazydymem dodatkowo antybiotyk działający na bakterie Gram-dodatnie (np. wankomycyna lub oksacylina)
- Zaostrzenie mukowiscydozy: dodatek różnych antybiotyków
- *Pseudomonas meningitis*: zwykle w skojarzeniu z antybiotykiem aminoglikozydowym

OUN – ośrodkowy układ nerwowy, MRSA – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, MSSA – gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę.

*Dawki większe od standardowych; zob. tabela dawkowania.

Zakres działania

Działanie *in vitro* jest podobne do cefazoliny w połączeniu z ceftazydymem i obejmuje MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (PNSP poza PMR), *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, rodzaje *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Providencia* oraz *Serratia*. Nie działa na MRSA, enterokoki bakterie Gram-ujemne wytwarzające β -laktamazę ESBL lub Amp-C oraz na pochodzące z Iraku wielooporne szczepy *Acinetobacter*.

Wskazania

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo cefepimu wydają się podobne do ceftazydymu (tab. 8), choć najnowsza metaanaliza budzi obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego antybiotyku u osób w podeszłym wieku.

Farmakokinetyka

Cefepim w 85% jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Jego okres półtrwania u dzieci i młodzieży wynosi 1,7-2,3 h.

Działania niepożądane

Kliniczne działania niepożądane są podobne do działań ceftazydymu (9 vs 7%). Występują u mniej niż 5% leczonych i są to: odczyny miejscowe, zapalenie żył, wysypka, biegunka, nudności, wymioty, świąd, dodatni wynik testu Coombsa oraz zmniejszenie stężenia fosforu w surowicy. Ponadto, obserwuje się nasilenie czynności wątroby, wzrost zawartości azotu mocznikowego we krwi lub wydłużenie częściowego czasu trombolplastyny i czasu protrombinowego. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków β -laktamowych stosowanych pozajelitowo przemijająca neutropenia lub trombocytopenia mogą wystąpić w drugim tygodniu stosowania.

Podsumowanie

Cefalosporyny są zróżnicowaną, niezwykle przydatną grupą antybiotyków β -laktamowych o mechanizmie działania, którego skuteczność wymaga replikacji bakterii. Mechanizm oporności na cefalosporyny polega głównie na mutacji w miejscu działania antybiotyku (PBP) lub jego inaktywacji przez β -laktamazy. Zakres działania cefalosporyn, które dzielą się na 4 generacje – od I do IV – można z grubsza pogrupować wg generacji. Im wyższy stopień generacji, tym silniejsze działanie na bakterie Gram-ujemne. Z kolei działanie na bakterie Gram-dodatnie słabnie ze wzrostem stopnia generacji cefalosporyn, z wyjątkiem I i IV generacji, które mają podobną aktywność.

Dla klinicysty lepsze jest zapoznanie się z wybranymi cefalosporynami do stosowania doustnie i pozajelitowo, a nie uczenie się o wszystkich. Przydatne są następujące informacje: farmakokinetyka ceftriaksonu pozwala na podawanie go najrzadziej, cefepim i ceftazydim działają na rodzaj *Pseudomonas*, a cefoksytyna ma najsilniejsze działanie na bakterie beztlenowe. Enterokoki i MRSA są odporne na wszystkie obecnie zarejestrowane cefalosporyny. Żadna z cefalosporyn do stosowania doustnie nie działa na pneumokoki, które są odporne na penicylinę.

Działania niepożądane zwykle są podobne do obserwowanych w przypadku penicylin (biegunka, wysypka, reak-

cje alergiczne) z wyjątkiem złogów w drogach żółciowych i wypierania bilirubiny z połączeń z albuminami. Leczenie ceftriaxonem rzadko prowadzi do śmiertelnej hemolizy.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 8, August 2008, p. 264: *Cephalosporins: A Review*, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Bowlware KL, McCracken GH Jr, Lozano-Hernandez J, Ghaffar F. Cefdinir pharmacokinetics and tolerability in children receiving 25 mg/kg once daily. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:208–210
- Gaillard JL, Abadie G, Cheron F, et al. Concentrations of ceftriaxone in cerebrospinal fluid of children with meningitis receiving dexamethasone therapy. *Antimicrob Agent Chemother*. 1994; 38:1209–1210
- Pichichero M. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics*. 2005;115:1048–1057
- Prober CG. Cephalosporins: an update. *Pediatr Rev*. 1998;19:118–127
- Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:338–348

Komentarz

Dr n. med. Ewa Kamińska
Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie



Z dużą przyjemnością przeczytałam artykuł Ch. J. Harrisona i D. Bratcher, będący przeglądem czterech generacji cefalosporyn. Wyczerpująco, rzeczowo i przejrzysto autorzy artykułu omówili budowę chemiczną, mechanizm działania i mechanizm oporności, zakres działania przeciwbakteryjnego, właściwości farmakokinetyczne, wskazania, działania niepożądane oraz dawkowanie cefalosporyn u dzieci.

Szczególnie przystępnie podano zakres działania przeciwbakteryjnego poszczególnych generacji cefalosporyn. Na uwagę zasługuje także uproszczona ocena aktywności przeciwbakteryjnej cefalosporyn w zależności od generacji, ułatwiająca lekarzowi korzystanie z tej grupy leków: „im niższa generacja, tym większa aktywność przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i odwrotnie – im wyższa generacja, tym większa aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych”. Należy doprecyzować, że wymieniona w tym zdaniu reguła dotyczy aktywności wobec bakterii

Gram-dodatnich odnosi się jedynie do gronkowców, gdyż cefalosporyny wszystkich generacji (z wyjątkiem doustnych leków III generacji) mają porównywalną aktywność wobec paciorkowców.

Należy podkreślić, że niezależnie od generacji, żadna cefalosporyna (nie tylko I generacji, jak podają autorzy artykułu) nie działa na enterokoki, szczepy MRSA oraz *Listeria monocytogenes*. Oprócz oporności naturalnej mamy także do czynienia z narastającym zjawiskiem oporności nabytej na cefalosporyny, która dotyczy m.in. pałeczek Gram-ujemnych wytwarzających β -laktamazy o rozszerzonym zakresie substratowym (ESBL). Szczepy te stanowią w Polsce poważny problem, gdyż są odporne nie tylko na cefalosporyny I-III generacji, ale także na cefepim z IV generacji, aztreonam, penicyliny. W zakażeniach u dzieci wywołanych przez szczepy ESBL skuteczność wykazują jedynie karbapenemy (imipenem, meropenem, ertapenem) i niekiedy piperacylina z tazobaktamem.

Problemem, z którym w Polsce spotykamy się coraz częściej, są także szpitalne szczepy wytwarzające β -laktamazy typu AmpC (głównie *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*). Są one odporne m.in. na cefalosporyny I-III generacji, aztreonam, wszystkie penicyliny oraz ich połączenia z inhibitorami β -laktamaz. Na szczęście wykazują wrażliwość na cefalosporyny IV generacji i karbapenemy, choć opisano już szczepy *K. pneumoniae*, *E. cloacae* i *S. marcescens* odporne na karbapenemy. Niepokoi rosnący w Polsce odsetek wieloopornych szczepów pałeczek Gram-ujemnych i coraz częstsze izolowanie tzw. szczepów alarmowych, czyli opornych na karbapenemy.

Narastającym dość szybko w ostatnim czasie w Polsce problemem jest także oporność *Streptococcus pneumoniae* na penicyliny, co wiąże się zazwyczaj z opornością na makrolidy, kotrimoksazol, tetracykliny, a także na antybiotyki β -laktamowe, w tym – co szczególnie niepokojące – na cefalosporyny III generacji. Szczepy PNSP w Polsce przekroczyły już 30%, przy czym największą wobec nich aktywność wykazuje amoksycylina w dużych dawkach (u dzieci 75-90 mg/kg/24 h w 2 dawkach co 12 h, u dorosłych 1,5-2 g co 12 h). W ostatnich 2 latach zmniejszyła się w Polsce wrażliwość tych szczepów na ceftriaksion i cefotaksym. W 2008 r. wrażliwe szczepy pneumokoków na te cefalosporyny wynosiły odpowiednio ok. 85% i ok. 79%, choć jeszcze kilka lat temu 100% szczepów *S. pneumoniae* było wrażliwych na ceftriaksion.

Na tę trudną sytuację nakłada się, począwszy od początku 2009 r., zmniejszenie asortymentu dostępnych w Polsce antybiotyków. Jest to spowodowane rezygnacją wielu firm farmaceutycznych z wytwarzania niektórych leków lub nieprzystąpieniem przez nie do procesu harmonizacji, tj. dostosowania dokumentacji do wymogów obowiązującego prawa. W rezultacie z polskich aptek już zniknęły lub znikną po wyczerpaniu zapasów dotychczas dostępne u nas i omawiane w artykule cefalosporyny, takie jak pozajelitowo podawana cefradyna (I generacja), cefprozyl (II generacja), cefoksytyna (II generacja) oraz niezbyt popularne w Polsce – w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych – doustne cefalosporyny III generacji: cefdynir, cefiksym, proksetyl cefpodoksymu. Dostępne są natomiast w Polsce cefamandol (cefalosporyna II generacji aktywna wobec gronkowców) i cefoperazon (cefalosporyna III generacji działająca na *P. aeruginosa*) oraz jego połączenie z inhibitorem β -laktamaz – sulbaktamem (preparat Sulperazon), których nie omówiono w artykule.

Może jednak, paradoksalnie, okaże się, że ten zawężony asortyment antybiotyków wyjdzie nam na dobre, gdyż pod względem zużycia tych leków Polska znajduje się, niestety, na 9 miejscu w UE. Z pewnością dużym ułatwieniem

w racjonalnym stosowaniu antybiotyków będą opublikowane właśnie Rekomendacje 2009, dotyczące postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. W porównaniu z poprzednim wydaniem z 2003 r. stanowią one obszernie opracowanie, w którym dużo miejsca poświęcono nie tylko dawkowaniu i doborowi antybiotyków w poszczególnych jednostkach chorobowych, ale także epidemiologii, przebiegowi klinicznemu i diagnostyce zakażeń. Szczególny nacisk autorzy Rekomendacji 2009 kładą na różnicowanie zakażeń bakteryjnych od wirusowych, a tym samym na ograniczenie zbędnej antybiotykoterapii w przypadkach, gdy patogenem jest wirus.

Zalecenia dotyczące cefalosporyn, opisane w artykule Ch. J. Harrisona i D. Bratcher, nie różnią się zasadniczo od podanych w Rekomendacjach 2009. Wyjątek dotyczy jedynie doustnych cefalosporyn III generacji, które autorzy artykułu zalecają m.in. w ostrym zapaleniu ucha środkowego, ostrym zapaleniu zatok oraz w zapaleniu gardła u chorych z nadwrażliwością na penicyliny. Antybiotyki te, w porównaniu z pozajelitowo podawanymi cefalosporynami III generacji, cechują się zwiększoną opornością na działanie β -laktamaz o rozszerzonym zakresie substratowym oraz wysoką aktywnością m.in. wobec pałeczek *Enterobacteriaceae* (w tym szczepów wytwarzających enzymy typu TEM lub ESBL), natomiast praktycznie nie działają na gronkowce. Zwłaszcza ceftibuten wykazuje wyjątkowo silną aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych, natomiast słabiej niż inne leki z tej grupy działa na paciorkowce. W związku z tym doustne cefalosporyny III generacji nie powinny być zasadniczo stosowane jako leki I rzutu, a ich użycie w leczeniu otwartym powinno być ograniczone do poważnych zakażeń wtedy, gdy nieskuteczne są inne leki. Tych antybiotyków nie powinno się stosować w leczeniu paciorkowcowego zapalenia gardła i migdałków, choć schemat ten jest popularny w Stanach Zjednoczonych. W Rekomendacjach 2009 ta grupa antybiotyków nie jest wymieniona jako zalecana do stosowania w zakażeniach dróg oddechowych, natomiast w zapaleniu gardła u chorych z nadwrażliwością na penicyliny autorzy Rekomendacji zalecają stosowanie aksetylu cefuroksymu, a w przypadku nadwrażliwości typu natychmiastowego – klarytromycyny.

Nie umniejsza to jednak w niczym zalet rzetelnego i napisanego przejrzyście artykułu Ch. J. Harrisona i D. Bratcher, do którego przeczytania zachęcam wszystkich lekarzy, podobnie jak do zapoznania się z Rekomendacjami 2009.

Zalecane piśmiennictwo

- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2009. Warszawa 2009. <http://www.antybiotyki.edu.pl>
 Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik antybiotykoterapii 2009. α -medica press, Lublin 2009.