

8

Cefalosporyny

ROGER HILLERT

8.1 Ogólne informacje o cefalosporynach

Substancje

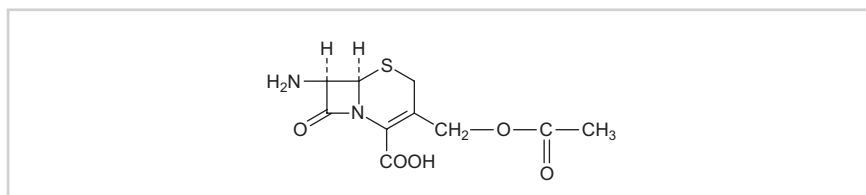
W połowie lat 40. ubiegłego wieku odkryto działanie przeciwbakteryjne przesączu kultur grzybów z gatunku *Cephalosporium acremonium*. Rdzeń cząsteczek wszystkich cefalosporyn tworzy cząsteczka kwasu 7-aminocefalosporanowego (ryc. 8.1), która składa się z pierścienia β -laktamowego, sprzężonego z pierścieniem dihydrotiazyny. Różne cefalosporyny (ryc. 8.2) powstają w wyniku modyfikacji cząsteczki w pozycji 3, które wpływają przede wszystkim na wskaźniki metaboliczne i farmakokinetyczne, oraz w pozycji 7, które z kolei wpływają na aktywność przeciwbakteryjną.

Działanie przeciwbakteryjne tej grupy antybiotyków, podobnie jak w przypadku penicylin, polega na hamowaniu syntezy peptydoglikanów wchodzących w skład błon komórkowych bakterii, a celem ataku są również tak zwane białka wiążące penicyliny (ang. skrót PBP). Leki te mają również działanie bakteriobójcze, jednak objawia się ono wyłącznie w stosunku do namnażających się bakterii.

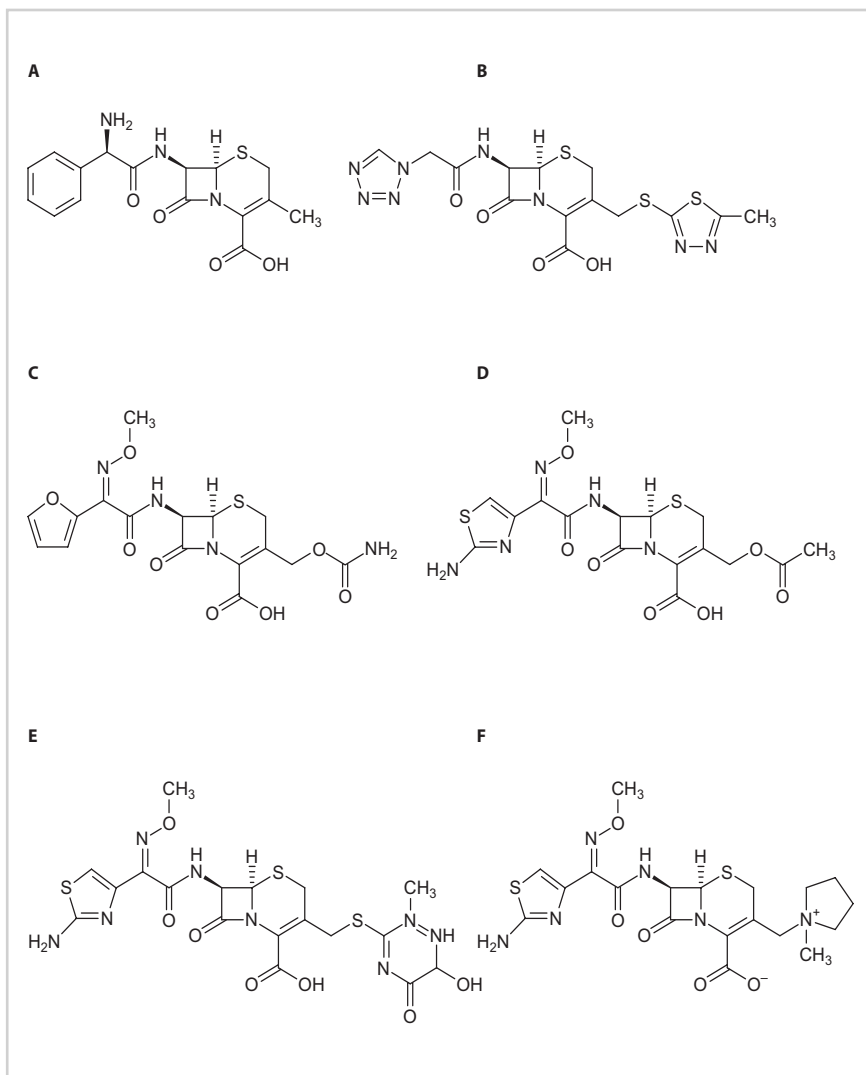
Listeria monocytogenes oraz *Enterococcus* spp. wykazują naturalną oporność na działanie cefalosporyn.

Podział

Podział cefalosporyn na tak zwane generacje, czy też grupy, jest problematyczny i rzadko użyteczny w codziennej praktyce klinicznej, ponieważ trudno jest oddzielić spektrum działania poszczególnych grup, a niekiedy występują również wyraźne różnice w obrębie danej grupy. Ponadto nie wszystkie cefalosporyny są dostępne na rynku, co spowodowało, że niektóre grupy obejmują zaledwie jeden preparat. Sensowny



Ryc. 8.1. Kwas 7-aminocefalosporanowy



Ryc. 8.2. Cefalosporyny: **A** – cefaleksyna, **B** – cefazolina, **C** – cefuroksym, **D** – cefotaksym, **E** – ceftriakson, **F** – cefepim

jest zatem wyłącznie podział cefalosporyn na leki podawane doustnie oraz leki podawane drogą pozajelitową.

Farmakokinetyka

W przypadku leków podawanych doustnie farmakokinetyka i farmakodynamika substancji czynnej jest dla większości cefalosporyn niewystarczająca. Stopień wchłaniania leku z przewodu pokarmowego można zwiększyć poprzez przeprowadzenie substancji czynnej w postać estru.

Tabela 8.1. Informacje o farmakokinetyce cefalosporyn

Substancja czynna	Farmakokine-tyka i farmakodynamika po podaniu doustnym [%]	Wiązanie przez białka osocza [%]	Objętości podziału [l/kg]	Klirens dla całego organizmu [$\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$]	Okres półtrwania [h]	Eliminacja przez nerki [%]	Uwagi
Doustnie							
Cefaklor	90–95	25	0,24–0,35	–	0,5–1	50–80	
Cefadroksyl	100	20	0,31	2,9	1,2–1,7	85,5	
Cefaleksyna	100	15–20	0,23–0,35	4,3 (przy 70 kg)	0,9	69–100	
Cefiksym	40–50	50–65	0,6–1,1	1,3	3–4	50	
Ceftibuten	80	65–77	0,21	–	1,53–2,5	56	
Cefpodoxym	41–64	18–33	0,6–1,2	2,4	2,0–3,0	29–33	prolek prolek
Proksetyl Aksetyl cefuroksymu	37–52	p. cefurok- sym					
Pozajelitowo							
Cefazolina	–	80–86	0,13–0,22	0,95	1,5–2,5	56–100	b. dobrze wnika do kości
Cefepim	–	16–20	0,33–0,4*	3,1*	2	70–99	
Cefotaksym	–	27–38	0,15–0,55	3,7	0,8–1,4	50–85	
Cefotiam	–	40–62	0,5	–	0,6–1,1	50–67	b. dobrze wnika do dróg żółciowych
Cefoksytyna	–	41–75	0,2	–	0,8–1	85–90	
Ceftazydym	–	5–17	0,28–0,4	144–163 ml/min	1,6–2	90–96	
Ceftriakson	–	83–96	0,12–0,18	0,24	5,8–7,8	33–67	
Cefuroksym	–	50	0,13–0,18	450 ml/min	1,1–1,9	89–95	
Inne podawane doustnie: Lorakarbef	90	25	0,32	–	1	59–66	

* u dzieci; – brak danych

Cefalosporyny występują najczęściej w dużych **stężeniach** w płynie maziowym i w płynie osierdza, mogą również przenikać do łożyska.

Przenikalność do płynu mózgowo-rdzeniowego występuje w przypadku cefuroksymu, cefotaksymu, ceftriaksonu i cefepimu. Cefalosporyny osiągają dostatecznie wysokie stężenia w żółci i w nerkach.

Cefalosporyny, z wyjątkiem cefotaksymu, są metabolizowane w nieznacznym stopniu i usuwane z organizmu w niezmienionej postaci.

Eliminacja cefalosporyn następuje przez nerki, czego konsekwencją jest konieczność doborzenia odpowiednich dawek tych leków w przypadkach niewydolności nerek.

Krótkie okresy półtrwania tych związków są powodem krótkich odstępów między podawaniem kolejnych dawek leku; wyjątek: ceftriakson, wykazujący silną zdolność do wiązania się z białkami osocza.

8.2. Podawanie doustne cefalosporyny w terapii

8.2.1. Cefaleksyna i cefadroksyl

Spektrum działania

Leki te działają na wiele bakterii Gram-dodatnich, rzadko na szczepy Gram-ujemne. Oporność wykazuje większość enterobakterii, zawsze są odporne *Pseudomonas aeruginosa* i *Bacteroides fragilis*. Leki posiadają słabą aktywność względem gatunków *Haemophilus influenzae* i *Bordetella pertussis*.

Tabela 8.2. Spektrum działania cefaleksyny i cefadroksylu

Działanie bardzo dobre	Działanie dobre	Należy zwrócić uwagę na możliwość powstania tolerancji
Brak danych	gronkowce, pneumokoki, paciorkowce grupy A oraz inne paciorkowce	pneumokoki, paciorkowce zieleniejące

Wskazania

Wskazaniami do stosowania są: infekcje skóry oraz części miękkich, jak również infekcje dróg oddechowych i infekcje w obrębie uszu, nosa i gardła wywołane przez gronkowce i paciorkowce, zwłaszcza w przypadku powodowanych przez paciorkowce stanów zapalnych migdałków i gardła.

Oporność

Wszystkie gronkowce odporne na działanie metycyliny (MRSA, MRSE) są również odporne na działanie cefalosporyn podawanych doustnie. Pneumokoki odporne na dzia-