

МАКСИЦЕФ®

ЦЕФЕПИМ

**опыт клинического применения,
безопасность и переносимость**

(по материалам зарубежных и российских исследований)

ООО «АБОЛмед»

2008

Цефепим - цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Благодаря уникальной химической структуре цвиттериона (цефемовое ядро несет отрицательный заряд, четвертичный азот циклопентапиридиновой группы - положительный заряд), цефепим быстро проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и имеет более высокий аффинитет к пенициллинсвязывающим белкам. Антибиотик обладает широким спектром антимикробного действия: в отношении грамотрицательных бактерий активность сопоставима с цефалоспоринами III поколения, но превосходит их по активности в отношении грамположительных микробов. По сравнению с цефалоспоринами других поколений и некоторыми другими бета-лактамами антибиотиками, у цефепима низкий аффинитет к бета-лактамазам и он менее чувствителен к гидролизу этими ферментами. Цефепим проявляет более высокую стабильность к бета-лактамазам типа SHV, вырабатываемым *Enterobacteriaceae*, и высоко активен в отношении штаммов, продуцирующих эти ферменты [2, 3].

Результаты многоцентровых сравнительных клинических исследований доказали превосходство цефепима перед цефалоспоринами III поколения и ингибитор-защищенными пенициллинами и как минимум сходную с карбапенемами эффективность в лечении тяжелых инфекций, таких, как септицемия, нозокомиальная пневмония, интраабдоминальные инфекции, тяжелые и осложненные инфекции МВП. Клиническая и бактериологическая эффективность терапии колебалась от 71% до 86% и от 83% до 87,5%, соответственно, для цефепима, и 61%-77% и 64%-89%, соответственно, для цефтазидима [4-6]. При тяжелых внебольничных инфекциях, в первую очередь, пневмониях, сепсисе, тяжелых и осложненных интраабдоминальных инфекциях и инфекциях мочевыводящих путей, клиническая эффективность цефепима (в комбинациях с метронидазолом, ванкомицином, если этого требовали локализация и характер патологического процесса) превышала 90%, а эрадикация бактерий наблюдалась в 97% случаев [4].

Цефепим может быть использован для эмпирической терапии наиболее тяжелых, резистентных к предшествующей терапии, инфекций любой локализации, в том числе при сепсисе с неустановленным очагом. Преимущества имеет возможность назначения антибиотика в низких дозах. Согласно Н. Giamarellou с соавт. [7], при использовании цефепима в низких дозах (по 1 г 2 р/сутки) у 204 больных с тяжелыми госпитальными инфекциями, клинический эффект отмечен в 94%, бактериологический - в 93%. По данным другого исследования, цефепим (по 2 г внутривенно 2 раза в день) применяли для лечения 61 больного с тяжелыми бактериальными инфекциями на фоне сопутствующей патологии (ИБС, ХОБЛ, сахарный диабет и др.). Полной клинической ремиссии (выздоровления) достигли у 52 (85,3%) больных, улучшение - у 3 (4,9%), отсутствие эффекта - у 6 (9,8%). Эрадикация патогенов наблюдалась в 95,5% случаев (*S.aureus* - в 96%, *P.aeruginosa* - в 79%, *S.epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* spp. и другие выделенные микробы - в 100%) [8].

Бактериальный менингит

X. Saez-Llorens с оавт. [9] провели исследование сравнительной эффективности цефепима (50 мг/кг каждые 8 ч в/в) и цефотаксима для лечения бактериального менингита у детей первых лет жизни. Параллельно изучали фармакокинетику препаратов в цереброспинальной жидкости. Согласно представленным данным, концентрации

цефепима в ликворе в 55-95 раз превышали МПК для возбудителей заболевания. Частота нежелательных лекарственных реакций, связанных с назначением больших доз антибиотиков, среди пациентов, леченых цефепимом и цефотаксимом, статистически не различалась. В обеих группах достигли сходной высокой клинической и бактериологической эффективности.

U. Schaad с соавт. [10] также рекомендуют использовать цефепим при менингите у детей, особенно в тяжелых и угрожающих жизни ситуациях, а также внутрибольничных случаях заболевания.

Инфекции дыхательных путей

Благодаря высокой (выше, чем у цефалоспоринов III поколения) активности в отношении респираторных патогенов, в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину и цефалоспорином первых генераций, а также неферментирующих грамотрицательных бактерий и энтеробактерий, цефепим широко применяется для лечения тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей. Согласно большинству современных руководств, цефепим рассматривается как антибиотик для деэскалационной терапии, т.е. является препаратом выбора для эмпирической терапии наиболее тяжелых форм инфекций.

По данным Н. Giamarellou с соавт. [7], положительный клинический эффект при использовании цефепима в низких дозах (по 1 г 2 раза в день) был достигнут у 63 из 70 больных (93%) с различными среднетяжелыми и тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными, в основном, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, в том числе у 28 из 30 больных с бронхопневмонией, у 19 из 21 больного с долевой пневмонией, у 18 из 19 больных с бронхитом. Бактериологическая эффективность составила 97%. Целью другого многоцентрового исследования была оценка эффективности цефепима (по 2 г 2 р/сутки) при лечении 61 госпитализированного больного с инфекцией нижних дыхательных путей. Клинический эффект получен у 54 из 61 (89%) включенных в исследование больных, в том числе у всех 3 пациентов с бронхитом, у 8 из 10 больных с бронхопневмонией, у 39 из 43 больных с пневмонией и у 4 из 5 больных с плевропневмонией; бактериологическая эффективность составила 96% [11]. При лечении 21 больного с пневмонией, в 6 случаях осложнившейся септицемией, выздоровление наблюдали у 17 (81%), улучшение - у 1 (8%) [8].

Цефепим, водимый в режиме 2 г 2 раза в день в комбинации с амикацином, демонстрировал высокую клиническую (86%) и бактериологическую (91%) эффективность в лечении нозокомиальных пневмоний у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ. Основными патогенами, выделенными от больных, были *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и *Serratia* spp. Во всех случаях цефепим демонстрировал хорошую переносимость терапии и характеризовался отсутствием серьезных нежелательных лекарственных реакций [12].

По данным японских авторов, которые представили метаанализ 20 клинических исследований (264 пациента), клиническая эффективность цефепима при лечении инфекций нижних дыхательных путей, колебалась от 59 до 100%, составив, в среднем, 79,2% [13].

Более того, эффективность цефепима, применяемого в режиме монотерапии для лечения госпитальных пневмоний, была эквивалентна комбинациям препарата с аминогликозидами или фторхинолонами [1, 14, 15].

Важными представляются данные сравнительных исследований цефепима и цефалоспориновых антибиотиков III поколения (цефтазидима, цефотаксима, цефтриаксона). Так, согласно P.Leophonte с соавт. [16], цефепим, вводимый по 1 г 2 раза в день, демонстрировал, как минимум, сходную эффективность с цефтазидимом (87% против 86%) в лечении больных с тяжелой внебольничной пневмонией и фоновой патологией респираторного тракта (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.). По данным многоцентрового сравнительного исследования, цефепим (2 г 2 р/сутки) и цефтазидим (2 г 3 р/сутки) были одинаково эффективны (клиническая эффективность - 78% и 82%, бактериологическая - 90 и 94%, соответственно) в лечении соответственно 64 и 65 больных с тяжелыми, преимущественно нозокомиальными, респираторными инфекциями [17]. В другом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании сравнивали эффективность цефепима, вводимого в более низких дозах (по 1 г 2 р/сутки), с цефтазидимом (по 1 г 3 р/сутки). По данным W.J. Holloway [18], клинический эффект получен у 85 и 72% больных из групп, получавших цефепим и цефтазидим, соответственно; эрадикация возбудителей была достигнута в 93 и 94%, соответственно.

Согласно результатам двойного слепого исследования, представленным R.McCabe с соавт. [19], клиническая эффективность цефепима и цефтазидима в лечении бактериальных пневмоний составила 80 и 88%, бактериологическая 85 и 73%, соответственно.

По данным D. Varckow с соавт. [20], цефепим (по 2 г 2 раза в день) достоверно превосходил цефотаксим по клинической (73 и 56%) и бактериологической (89 и 73%) эффективности при лечении госпитализированных больных с тяжелыми пневмониями и острым бронхитом, вызванными грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Согласно результатам исследования E. Cordero с соавт. [21], цефепим (2 г 2 р/сутки) и цефотаксим (2 г 3 р/сутки) демонстрировали сходную эффективность в лечении пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных (клиническая эффективность - 83,3% и 82,9%, бактериологическая - 100% и 93,4% среди пациентов, получавших цефепим и цефотаксим, соответственно).

Наибольшую проблему среди нозокомиальных респираторных инфекции представляет вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП). В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) в комбинации с амикацином и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) в комбинации с амикацином при лечении соответственно 141 и 134 больных с ВАП. Клинический эффект достигнут у 67,7% и 68,2% больных, получавших цефепим и цефтазидим, бактериологический - в 74,3% и 68,2% случаях, соответственно [15]. По данным G. Zanetti с соавт. [22], представившим результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования, клиническая и бактериологическая эффективность цефепима (2 г 3 р/сутки) и имипенема/циластатина (0,5 г 4 р/сутки) в лечении больных с тяжелыми нозокомиальными пневмониями в ОРИТ достоверно не отличались (см. табл. 1), однако при детальном анализе имипенем демонстрировал большую эффективность в случае инфекций, вызванных штаммами-продуцентами EBSL.

В таблице 1 представлены обобщенные данные по сравнительной клинической и бактериологической эффективности цефепима и других антибиотиков, применявшихся для лечения инфекций дыхательных путей.

Таблица 1. Сравнительная эффективность цефепима и других антибиотиков в лечении инфекций нижних дыхательных путей.

Нозология	n	Антибиотики сравнения	Режим введения, длительность	Эффективность, %		Ссылка
				клиническая	бактериол.	
Бактериальная пневмония	68	цефепим	1 г х 2 р/сут	85	93	[19]
	29	цефтазидим	1 г х 3 р/сут	72	94	
Бактериальная пневмония	15	цефепим	1 г х 2 р/сут	80	85	[19]
	8	цефтазидим	1 г х 3 р/сут	88	73	
ВП	87	цефепим	1 г х 2 р/сут	87	95	[16]
	44	цефтазидим	1 г х 3 р/сут	86	95	
ВАП	108	цефепим	2 г х 3 р/сут	70	61	[16]
	101	Имипенем/циластатин	0,5 г х 4 р/сут	74	54	
ВАП	141	Цефепим + амикацин	2 г х 2 р/сут; 11 сут. + 7,5 мг/кг х 2 р/сут	67,7	86,5	[23]
	134	Цефтазидим + амикацин	2 г х 3 р/сут; 11 сут. + 7,5 мг/кг х 2 р/сут	68,2	89,3	
Инфекции дыхательных путей	64	цефепим	2 г х 2 р/сут	78	90	[17]
	65	цефтазидим	2 г х 3 р/сут	82	94	
Инфекции дыхательных путей	60	цефепим	2 г х 2 р/сут	58	86	[18]
	54	цефтазидим	2 г х 3 р/сут	63	94	
Бронхит	66	цефепим	2 г х 2 р/сут	86	83	[2]
	71	цефтазидим	2 г х 3 р/сут	85	88	
Бактериальная пневмония	72	цефепим	2 г х 2 р/сут	90	97	[2]
	67	цефтазидим	2 г х 3 р/сут	94	97	
Инфекции дыхательных путей	37	цефепим	2 г х 2 р/сут; 7 дней	73	89	[20]
	18	цефотаксим	2 г х 3 р/сут; 7 дней	56	73	

Интраабдоминальные инфекции

Одной из важнейших работ, позволяющей судить об эффективности цефепима в лечении интраабдоминальных инфекций, явилось многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование P.S.Varie с соавт. [24], согласно результатам которого

клиническая и бактериологическая эффективность составили, соответственно, 88% и 89% - для цефепима + метронидазола и 76% и 76% - для имипенема/циластатина ($p>0,05$).

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП)

Лечение ИМВП довольно часто представляет определенные трудности ввиду высокой частоты встречаемости резистентных штаммов среди энтеробактерий, являющихся в основными возбудителями данной патологии, а также стремлением выбрать препарат, обладающий наименьшей частотой нежелательных лекарственных реакций.

Цефепим демонстрировал, как минимум, сходную или превосходящую цефалоспорины III поколения и фторхинолоны эффективность в терапии ИМВП. По данным Н. Giamarellou, вполне приемлемым является использование низких доз антибиотика для лечения важнейших осложненных и неосложненных уроинфекций - при назначении в дозах по 1 г 2 раза в день клинический эффект наблюдалась у 86 (96%) больных, в том числе у 52 из 53 больных с пиелонефритом, у 34 из 36 больных с инфекциями нижних мочевыводящих путей. Элиминация уропатогенов (в 95% случаев - *Escherichia coli*) составила 92% [7]. По данным метаанализа 17 клинических исследований, проведенных в Японии, и охвативших 233 больных с осложненными ИМВП, эффективность монотерапии цефепимом колебалась от 62 до 100%, составляя в среднем 76,3% [13]. Согласно результатам двух многоцентровых клинических исследований, проведенных в Японии и Европе, и охвативших, в основном, пациентов с осложненной рецидивирующей ИМВП, клинико-бактериологическая эффективность цефепима (2 г 2 р/сутки) превышала 90% [11, 25].

Согласно И.Деревянко [26], цефепим в дозах от 1 г до 2 г/сутки был эффективен у 93,2% больных с тяжелыми ИМВП; неудачи терапии связывали с необходимостью оперативного лечения в случаях пиелонефрита на фоне окклюзирующих конкрементов, карбункула почки, гнойного пиелита и др.

При сравнительном исследовании цефепима (по 2 г 2 р/сутки) и цефтазидима (по 2 г 3 р/сутки) в лечении осложненной ИМВП, А. Ноерelman с соавт. [17] получили данные, свидетельствующие о сходной эффективности двух антибиотиков – клинический и бактериологический эффекты составляли 79% и 88% для цефепима и 81% и 83% для цефтазидима ($p>0,05$). Данные R Sharifi с соавт. [27] указывают на возможность использования низких доз цефепима – по 0,5 г 2 р/сутки в/в или в/м; клиническая эффективность терапии у больных с осложненными ИМВП составила 89%, бактериологическая - 85%. W.Holloway с соавт. [18] сообщают, что клиническая и бактериологическая эффективность цефепима при лечении осложненных ИМВП составляла 88% и 88%, соответственно; для цефтазидима эти же показатели были 79% и 89%. При неосложненных ИМВП у всех больных, леченых цефепимом, достигнуто выздоровление.

Цефепим – надежный и безопасный антибиотик для терапии ИМВП в педиатрической практике. По данным U. Schaad с соавт. [10], клиническая эффективность цефепима (средняя доза - 50 мг/кг каждые 8 часов) в лечении пиелонефрита у детей от 1 мес. до 12 лет (всего 300 пациентов) составила 98%, бактериологическая – 86%. Не зарегистрировано ни одной нежелательной лекарственной реакции, потребовавшей отмены антибиотика. При детальном анализе, цефепим оказался эффективен при инфекциях, вызванных *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella spp.*

В таблице 2 представлены результаты сравнительных клинических исследований терапии ИМВП цефепимом и другими антибиотиками.

Таблица 2. Сравнительная эффективность цефепима и других антибиотиков при лечении ИМВП.

Нозология	n	Антибиотики сравнения	Режим введения, длительность	Эффективность		Ссылка
				Клиническая	Бактериол.	
Осложненные ИМВП	93	цефепим	0,5 г x 2 р/сут.; 14 дн.	89	85	[29]
	50	цефтазидим	0,5 г x 2 р/сут.; 14 дн.	86	78	
Неосложнен. ИМВП	25	цефепим	0,5 г x 2 р/сут.; 14 дн.	92	85	[17]
	12	цефтазидим	0,5 г x 2 р/сут.; 14 дн.	100	92	
ИМВП	42	цефепим	2 г x 2 р/сутки	79	88	[28]
	59	цефтазидим	2 г x 3 р/сутки	81	83	
Осложненные ИМВП	19	цефепим	2 г x 2 р/сутки	84,2	100	[2]
	17	цефтазидим	2 г x 3 р/сутки	88,2	95	
Осложненные ИМВП	96	цефепим	2 г/сутки	71,9	82,4	[2]
	106	цефтазидим	2 г/сутки	60,4	78	
Осложненные ИМВП	38	цефепим	1 г/сутки	78,9	90,6	[2]
	39	цефепим	2 г/сутки	82,1	91,7	
	37	цефтазидим	2 г/сутки	62,2	80,7	

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ)

Учитывая высокую активность цефепима в отношении не только грамотрицательных бактерий, но и грамположительных кокков, антибиотик может и должен применяться в случаях тяжелых инфекций кожи и мягких тканей. Y.Mouton с соавт. [11] сообщают о 100% эффективности цефепима (2 г каждые 12 ч в/в), применявшегося для лечения среднетяжелых и тяжелых ИКМТ. В группе из 12 больных со смешанной по тяжести и локализации ИКМТ, в т.ч. тяжелыми послеоперационными и ожоговыми инфекциями, распространенными флегмонами у больных с сахарным диабетом и др., в 9 случаев, используя цефепим, добились выздоровления [7]. Исходя из результатов метаанализа 7 клинических исследований, проведенных в Японии, клинический эффект при лечении ИКМТ цефепимом составлял, в среднем, 88,3% [13].

В сравнительных исследованиях цефепим демонстрировал сходную или превосходящую цефтазидим эффективность. Согласно W.Holloway с соавт. [18], представившим результаты многоцентрового сравнительного исследования, клиническая эффективность цефепима и цефтазидима в лечении различных ИКМТ составила 88 и 85%, соответственно, бактериологическая - 89 и 90%. R.Schwartz с соавт. [30] приводят данные, подтверждающие высокую эффективность низких доз цефепима – 1 г каждые 12 ч. – в лечении ИКМТ; при сравнительной оценке с цефтазидимом (1 г каждые 8 ч.) клиническая и бактериологическая эффективность терапии не различались.

Таблица 3. Таблица 2. Сравнительная эффективность цефепима и других антибиотиков при лечении ИКМТ.

Нозология	n	Антибиотики сравнения	Режим введения, длительность	Эффективность		Ссылка
				Клиническая	Бактериол.	
Инфекции кожи и мягких тканей	93	цефепим	1 х 2 р/сут.	89	88	[30]
	37	цефтазидим	1 г х 3 р/сут.	86	89	
Инфекции кожи и мягких тканей	15	цефепим	2 г х 2 р/сутки	92	53	[17]
	11	цефтазидим	2 г х 3 р/сутки	100	64	
Инфекции кожи и мягких тканей	59	цефепим	2 г х 2 р/сутки	79	88	[17]
	52	цефтазидим	2 г х 3 р/сутки	81	85	

Септицемия и бактериемия

Септицемия является показанием к незамедлительному назначению антибиотика. Выбор препарата, как правило, должен быть основан на принципах дэскалации. Цефепим – мощный антибиотик с широким спектром активности. Обоснованность его выбора для стартовой терапии септицемии подтверждена данными клинических исследований. Согласно Н. Giamairellou [7], при лечении 32 больных с бактериемией низкими дозами цефепима (по 1 г 2 р/сутки) клинический эффект отмечен у 31 (97%); эрадикация возбудителей из крови достигнута в 94%. При лечении цефепимом (по 2 г 2 р/сутки) в комбинации с амикацином (по 7,5 мг/кг 2 р/сутки) 7 больных с септицемией, осложнившей легочную инфекцию, элиминация микробов отмечена у 5 пациентов [12].

В одном многоцентровом исследовании проводили сравнительное изучение эффективности цефепима (по 2 г 2 р/сутки) и цефтазидима (по 2 г 3 р/сутки) при лечении соответственно 58 и 59 больных с септицемией; клинический эффект составил 79 и 73%, бактериологический - 94 и 94% ($p > 0,05$) [17].

Инфекции у больных с нейтропенией

Одним из первых доказательных исследований по использованию цефепима в лечении эпизодов фебрильной нейтропении явилась работа Р. Eggimann с соавт. [31]. Антибиотик вводили в дозе 2 г каждые 8 часов в течение 7 дней; всего пролечено 84 пациента с различной онкопатологией, получавших химио- и лучевую терапию, у которых отмечали 108 эпизодов лихорадки. Положительный клинический эффект, в первую очередь, купирование лихорадки, отмечен в 86% при грамотрицательной инфекции, в 44% - при грамположительной инфекции, в 77% - при клинически документированных инфекциях, в 79% - при лихорадке неизвестного происхождения. При неэффективности стартовой монотерапии, к цефепиму добавляли другой антибиотик (чаще всего, активный против грамположительных кокков - ванкомицин, или амикацин). Были получены следующие результаты: эффективность монотерапии цефепимом составила 56,9%, при добавлении амикацина - 64,7%. Согласно А. Urabe с соавт. [32], у пациентов с заболеваниями системы крови (лимфомы, лейкозы, лимфогрануломатоз), лечение сепсиса на фоне нейтропении, только цефепимом, было эффективно в 58,7% случаев.

Цефепим активно используется в детской онкологии [43, 44]. 63 ребенка со злокачественными гематологическими опухолями и нейтропенией получали по поводу эпизодов лихорадки различные комбинации антибиотиков: цефепим с нетилмицином (28 эпизодов лихорадки), цефтазидим с амикацином (22) или меропенем (30); эффект составлял соответственно 78, 81 и 73% ($p > 0,05$), в том числе при микробиологически документированной инфекции - 32, 36 и 13%, при клинически документированной инфекции - 30, 13 и 10%, при лихорадке неустановленного характера - 64, 50 и 77% [34].

Согласно D. Fleming с соавт. [35], монотерапия цефепимом была столь же эффективна, как и комбинированный режим, включавший азтреонам и тикарциллин/клавуланат – клинический эффект получен у 55% и 61% больных, соответственно.

I. Raad с соавт. [36] в 2003 году публикуют результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования по оценке сравнительной эффективности имипенема/циластатина и цефепима в лечении фебрильной нейтропении. Исходя из полученных результатов, клинический эффект получен у 75% больных, леченых цефепимом и 68% - в группе, получавшей имипенем ($p > 0,05$). Аналогичные результаты приводят ученые из Швеции – клиническая эффективность 40% и 51% в группах, леченых цефепимом и имипенемом в режиме монотерапии [45]. В открытом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 3 раза в день) и комбинации пиперациллина (по 3 г каждые 4 часа) с гентамицином (по 1,5 мг/кг 3 раза в день) при лечении лихорадки у 99 больных гематологическими заболеваниями и нейтропенией (50 пациентов получали цефепим, 49 - комбинацию пиперациллина с гентамицином). Получен одинаковый клинический эффект (78 и 78%), при этом при микробиологически документированной инфекции он составил 71 и 78%, при клинически документированной инфекции - 100 и 100%, при лихорадке неустановленного происхождения - 79 и 75%. Элиминация микробов наблюдалась в 71 и 79%, в том числе грамположительных кокков - в 70 и 44%, грамотрицательных бактерий - в 71 и 100% [39]. Исходя из результатов собственных исследований, для эмпирической терапии фебрильной нейтропении К. Tamura с соавт. [37] рекомендуют комбинировать цефепим (2 г x 3 р/сутки) с амикацином (до 10 мг/кг/сут); эффективность комбинированного режима превышала 45%.

По данным российских авторов, цефепим (2 г 2 р/сутки) в комбинации с амикацином (500 мг 2 р/сутки) достоверно превосходил по эффективности комбинацию цефтриаксон с амикацином в лечении различных инфекций у больных с гемобластозами – 95% против 60% [38].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Цефепим хорошо переносится. Согласно анализу, представленному H.Neu [40], частота нежелательных лекарственных реакций среди пациентов, получавших цефепим, не превышала аналогичный показатель, указанный для цефтазидима.

По данным H.Gubbelmans с соавт. [41], внутримышечные инъекции цефепима гораздо менее болезненны, чем цефтриаксона, даже если последний разведен местным анестетиком.

Среди других нежелательных лекарственных реакций, отмеченных для цефепима, с частотой более 1% но менее 3% встречались: местные реакции (флебиты, боли и асептическое воспаление в местах введений), сыпь. В 0,1-1% случаев наблюдали колит, диарею, лекарственную лихорадку, головные боли, тошноту, кожный зуд, крапивницу, вагинит, оральная кандидоз.

Согласно результатам постмаркетинговых исследований, представленным в Cefepime Drug Monograph, отмечались единичные эпизоды энцефалопатии и судорог, причем исключительно у больных с тяжелой почечной недостаточностью. Также описан один случай передозировки цефепима у больного с клиренсом креатинина менее 11 мл/мин, который получал 2 г антибиотика каждые 24 ч. в течение 7 дней. Проявления

передозировки характеризовались судорогами, энцефалопатией и повышенной нервно-мышечной возбудимостью. Передозировка эффективно купируется гемодиализом. Из изменений лабораторных показателей с частотой более 1% встречаются: положительная проба Кумбса (без гемолиза), повышение АлАТ, АсАТ, эозинофилия; в 0,1-1% случаях – повышение щелочной фосфатазы, мочевины и/или креатинина сыворотки крови, общего билирубина, гипер- или гипокальцемия, нейтропения, тромбоцитопения.

ТОКСИКОЛОГИЯ

Острая токсичность

По данным К. Mainigi с соавт. [42], при исследовании острой токсичности на популяции крыс, быстрое введение цефепима в дозах более 500 мг/кг сопровождалось выраженным влиянием на системную гемодинамику – сосудистым коллапсом и смертью. В высоких дозах цефепим вызывает также атаксию, респираторный дистресс-синдром, тремор и судороги. LD50 для крыс: 1272 мг/кг – для особей мужского пола, и 1067 мг/кг – для особей женского пола.

Подострая/хроническая токсичность и канцерогенность

При исследовании хронической токсичности на 26 недельных щенках, отмечали следующие нарушения: тромбоцитопению, лейкопению и тяжелую анемию. Тромбоцитопения и лейкопения разрешались самостоятельно через 2 нед. после прекращения введения антибиотика. Уровень эритроцитов нормализовался к 7 недели и не требовал применения специальных методов стимуляции кроветворения. При начале второго цикла исследований на тех же животных, гематологические нарушения рецидивировали за более короткий срок.

Изучение свойств цефепима в хроническом эксперименте не выявили канцерогенных свойств препарата.

Влияние на репродуктивную функцию

Введение цефепима в дозах до 1000 мг/кг/сут крысам, 1200 мг/кг/сут мышам и до 100 мг/кг/сут кроликам не сопровождалось эмбриотоксическим и тератогенным действием. Не выявлено влияния антибиотика на фертильность и поведение животных, детерминированное полом.

Мутагенность

Цефепим *in-vitro* индуцирует кластогенез в первичной культуре лимфоцитов только через 20 ч. после экспозиции.

Используемая литература:

1. Яковлев С.В. Цефепим - цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Антибиотики и химиотер 1999; 44: 7: 32-37.
2. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994; 47: 471-505.
3. Jones R.N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. Amer J Med 1996; 100: Suppl. 6A: 3-12.
4. Badaro R, Molinar F, Seas C, Stambouljian D, Mendonca J, Massud J, Nascimento LO; Latin American Antibiotic Research Group (LAARG). A multicenter comparative study of cefepime versus broad-

- spectrum antibacterial therapy in moderate and severe bacterial infections. *Braz J Infect Dis*. 2002 Oct;6(5):206-18.
5. Huang CK, Chen YS, Lee SS, Lin WR, Tsai HC, Lin HH, Wann SR, Chen JY, Yen MY, Liu YC. Safety and efficacy of cefepime versus ceftazidime in the treatment of severe infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002 Sep;35(3):159-67.
 6. Ponce-de-Leon A, Lopez-Meneses M, Sifuentes-Osornio J. Cefepime versus ceftazidime for the treatment of serious bacterial infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999 Dec;35(4):263-8.
 7. Giamarellou H. Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 123-132.
 8. Jauregui L., Matzke D., Scott M. et al. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 141-149.
 9. Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, McCracken GH Jr. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Apr;39(4):937-40.
 10. Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, Boulesteix J, De Pril V, Gres JJ, Rollin C. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Jul;17(7):639-44.
 11. Mouton Y., Chiadac C., Humbert G. et al. A non-comparative multi-centre study of cefepime in the treatment of serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 133-140.
 12. 7. Gouin F., Papazian L., Martin C. et al. A non-comparative study of the efficacy and tolerance of cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infections in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 205-214.
 13. Yoshida E., Suda I., Takeshui E. A meta-analysis of 7 comparative studies of cefepime versus broad-spectrum antibacterial therapy in moderate and severe bacterial infections. *Chemotherapy*. Tokyo, 1991; 39: (Suppl. 2):206-18.
 14. Синопальников А.И. Антимикробная химиотерапия нозокомиальных пневмоний в отделениях интенсивной терапии. *Рос мед вести* 1998; 4: 10-14.
 15. Read R.C., Pennington J.E. Respiratory tract infection. Oxford 1998; 80.
 16. Leophonte P., Bertrand A., Nouvet G. et al. A comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 165-173.
 17. Hoepelman A.I.M., Kieft H., Aoun M. et al. International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections. *Ibid* 175-186.
 18. Holloway W.J. Clinical application of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. *Amer J Med* 1996; 100: Suppl 6A: 52-59.
 19. McCabe R., Chirurgi V., Farkas S.A. et al. A new therapeutic option for the treatment of pneumonia. *Ibid* 60-67.
 20. Barckow D., Schwigon C.D. Cefepime versus cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 187-193.
 21. Cordero E, Bouza E, Ruiz I, Pachon J. Cefepime versus cefotaxime for empirical treatment of bacterial pneumonia in HIV-infected patients: an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Oct;48(4):527-34.
 22. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, Romand JA, Bille J, Aymon D, Stratchounski L, Krawczyk L, Rubinstein E, Schaller MD, Chioloro R, Glauser MP, Cometta A; Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Nov;47(11):3442-7.
 23. Beaucairo G., Nicolas M.H., Martin C. et al. Etude comparative de l'association cefepime-amikacin versus ceftazidime en association avec l'amikacine dans le traitement des pneumonies nosocomiales chez les patients ventilés. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18: 186-195.
 24. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P. et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Arch Surgery* 1997; 132: 1294-1302.
 25. Matsumoto T., Tanaka M., Kumazawa J. et al. Bacteriological and clinical study of cefepime for urinary

- tract infection. *Chemotherapy Tokyo* 1991; 39: Suppl 2: 496-501.
26. Деревянко И.И. Применение цефепима при лечении тяжелых инфекций мочевыводящих путей. *Антибиотики и химиотерапия* 2003;7(48): 24-28.
 27. Sharifi R., Geckler R., Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Amer J Med* 1996; 100: Suppl 6A: 76-82.
 28. Gentry L.O., Rodriguez-Gomez. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin, surgical wound and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2371-2374.
 29. Sawada Y., Ohsawa S., Hashimoto I. et al. Clinical evaluation of cefepime for infection related surgical practice. *Ibid*: 509-513.
 30. Schwartz R., Das-Young L.R., Ramirez-Ronda C. et al. Current and future management of serious skin and skin-structure infections. *Amer J Med* 1996; 100: Suppl. 6A: 90-95.
 31. Eggimann P., Glauser M.P., Aoun M. et al. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: Suppl B: 151-163.
 32. Urabe A., Mutoh Y., Ikeda Y. et al. Efficacy of cefepime (CFPM) in the treatment of severe infections accompanying haematologic diseases. *Ibid* 1999; 44: Suppl A: Abstr. 21st Intern Congr Chemother. Birmingham 1999; N P300.
 33. Ramphal R., Gucalp R., Rotstein C. et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Amer J Med* 1996; 100: Suppl 6A: 83-89.
 34. Agaoglu L., Anak S., Deveçlogla O. et al. The comparison of three antibiotic regimens in febrile neutropenic children with malignancy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: Suppl A: Abstr. 21st Intern Congr Chemother. Birmingham 1999; P306.
 35. Fleming DR, Ziegler C, Baize T, Mudd L, Goldsmith GH, Herzig RH. Cefepime versus ticarcillin and clavulanate potassium and aztreonam for febrile neutropenia therapy in high-dose chemotherapy patients. *Am J Clin Oncol.* 2003 Jun;26(3):285-8.
 36. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, Boktour MR, Whimbey EE, Kontoyiannis D, Jacobson K, Kantarjian H, Levett LM, Rolston KV. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer.* 2003 Sep 1;98(5):1039-47.
 37. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, Tanimoto M, Masaoka T; Japan Febrile Neutropenia Study Group. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S15-24.
 38. Чуданова Т.В., Абдулкадыров К.М., Чеботкевич В.Н. Особенности применения цефепима в комбинации с амикацином в режиме эмпирической антибактериальной терапии у больных различными формами гемобластозов. *Антибиотики и химиотерапия.* 2003; 7(48): 29-33.
 39. Yamamura D., Gucalp R., Carlisle P. et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1704-1708.
 40. Neu H.C. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med.* 1996; 100(suppl 6A): 68S-75S.
 41. Gubbelmans H.L., Materman E.S., Maesen F.P.V. Cefepime vs. Ceftriaxone: a tolerance study by i.m. injection. *J Drug Ther Res.* 1990;15:4-6.
 42. Cefepime. Joint Clinical/Statistical Review of NDA 50, 679/SE1-002.
 43. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, McCracken GH Jr, Buchanan GR. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Mar;20(3):362-9.
 44. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Mar;21(3):203-9.
 45. Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, Kalin M. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(8):593-600.