

# ВЕТЕРИНАРНІ ПРЕПАРАТИ



ФАРМАЦЕВТИЧНА КОРПОРАЦІЯ «АРТЕРІУМ»

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПОСІБНИК

### ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДУ

Корпорація «Артеріум»

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПОСІБНИК  
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ  
ПРЕПАРАТІВ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДУ**

Київ–2013



## **Зміст**

---

<b>ВСТУП.....</b>	<b>4</b>
<b>ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ.....</b>	<b>5</b>
<b>ЦЕФАЛОСПОРИНОВІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ВИРОБНИЦТВА КОРПОРАЦІЇ «АРТЕРІУМ».....</b>	<b>18</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>26</b>

## Вступ

На даний момент цефалоспори́ни – один із найбільш чисельних класів антибіотиків. Крім того, завдяки високій ефективності та низькій токсичності вони знайшли широке застосування як в медицині, так і ветеринарії.

Неможливо оцінити обсяги використання цефалоспоринових препаратів в ветеринарії, зокрема в Україні. Але можна припустити, що в світі це один із найпопулярніших за частотою призначення класів антибактеріальних засобів.

Про важливість цефалоспори́нів та їхнє широке застосування в ветеринарній практиці свідчить той факт, що навесні 2012 року управління з контролю якості продуктів та ліків США (FDA) заборонило використання деяких видів цефалоспори́нів продуктивним тваринам. Це була спроба захистити важливий клас антибіотиків для лікування людей, зберегти їх ефективність та попередити розвиток резистентності мікроорганізмів до цефалоспори́нів, що відбувається при потрапленні слідових кількостей препаратів через харчовий ланцюг. Незважаючи на те, що резистентність мікроорганізмів до цефалоспори́нів розвивається відносно повільно, причиною даної заборони названа «широке екстрене чи несанкціоноване застосування» цих препаратів.

Зважаючи на те, що антибіотики з групи цефалоспори́нів в цілому набули широкого застосування у ветеринарній практиці в Україні, Корпорація «Артеріум» підготувала для ветеринарних спеціалістів даний інформаційний посібник з метою систематизації даних про застосування добре відомих препаратів зазначеної групи та ознайомлення з новим препаратом власного виробництва.

ВАТ «Київмедпрепарат», який входить до складу Корпорації «Артеріум» – лідер з виробництва та продажу антибактеріальних препаратів на фармацевтичному ринку України, має понад 160-річний досвід та традиції виробництва медикаментів. Корпорація «Артеріум» має в своєму портфелі такі цефалоспоринові препарати для медичного застосування.

Препарат	Діюча речовина	Форма випуску
<b>I покоління</b>		
Цефазолін-КМП	цефазолін	порошок для ін'єкцій 0,5 та 1 г
Цефангін	цефадроксил	капсули по 250 мг
<b>II покоління</b>		
Кімацеф	цефуроксим	таблетки по 250 мг и 500 мг, порошок для ін'єкцій 0,75 та 1,5 г
<b>III покоління</b>		
Цефотаксим	цефотаксим	порошок для ін'єкцій 1 г
Цефту́м	цефтазидим	порошок для ін'єкцій 1 г
Цефтріаксон	цефтріаксон	порошок для ін'єкцій 0,5 та 1 г
Гепацеф	цефоперазон	порошок для ін'єкцій 1 г
Гепацеф комбі	цефоперазон + сульбактам	порошок для ін'єкцій 2 г
<b>IV покоління</b>		
Квадроцеф	цефепім	порошок для ін'єкцій 1 г

Слід зазначити, що чинне законодавство України регулює обіг ветеринарних препаратів і зобов'язує спеціалістів ветеринарної медицини застосовувати в клінічній практиці тільки зареєстровані ветеринарні препарати. Але, відповідно до п. 2 ст. 67. Закону України «Про ветеринарну медицину», при лікуванні непродуктивних

тварин дозволяється «застосовувати лікарські засоби у разі відсутності зареєстрованих аналогічних ветеринарних препаратів».

Для застосування в ветеринарній медицині корпорація «Артеріум» окремо зареєструвала та випускає три препарати цефалоспоринового ряду для парентерального введення.

Один препарат першого покоління:

- цефазолін – порошок для приготування ін'єкційного розчину 1 г (зареєстровано в Україні за № АВ-03386-01-12 від 29.05.2012).

Два препарати третього покоління:

- цефтріаксон – порошок для приготування ін'єкційного розчину 1 г (зареєстровано в Україні за № АВ-03697-01-12 від 16.10.2012).
- цефінель – порошок для приготування ін'єкційного розчину 1 г (зареєстровано в Україні за № АВ-03533-01-12 від 06.07.2012).

Корпорація «Артеріум» – єдиний в Україні виробник ветеринарних препаратів цефалоспоринового ряду, що виготовляються за стандартами належної виробничої практики (GMP).

## Загальна характеристика цефалоспоринів

Цефалоспорини (англ. *cephalosporins*) – загальна назва групи близьких за хімічною будовою і біологічними властивостями природних та напівсинтетичних антибіотиків.

**Історія відкриття.** Уперше цефалоспорини (далі ЦС) були відкриті Джузеппе Бротцу (D. Brotzu) в середині минулого сторіччя. В хімічно чистому вигляді виділені з гриба *Cephalosporium aeromonium*, звідки й пішла родова назва даної групи препаратів. Перший представник цього класу антибіотиків власне і мав назву цефалоспорин С.

### КЛАСИФІКАЦІЯ

**За хімічною будовою** ЦС відносять до групи β-(бета)-лактамних антибіотиків (як і пеніциліни, карбапенеми та монобактами). Вони мають невелику молекулярну масу 400–450, розчинні у воді, відносно стійкі до рН і коливань температури. Хімічно і фармакологічно подібні до пеніцилінів, що має ряд практичних наслідків. Їх структура містить β-лактамне кільце, дигідротіазинове кільце і бічні ланцюги. В основі їх хімічної структури лежить 7-аміноцефалоспоринова кислота (7-АЦК), яка близька за будовою до ядра пеніцилінів – 6-амінопеніциланової кислоти (6-АПК), яка також містить β-лактамне кільце. Проте в 7-АЦК можуть бути заміщені два бокових ланцюги, а в 6-АПК — тільки один, внаслідок цього на основі 7-АЦК можливо отримати значно більше напівсинтетичних похідних.

На даний час група ЦС нараховує біля 60 препаратів. У медичній практиці застосовують біля 30 переважно напівсинтетичних цефалоспоринових препаратів, які значно перевищують за антимікробною активністю природні ЦС.

β-лактамні антибіотики, враховуючи їх високу клінічну ефективність та низьку токсичність, складають основу антимікробної хіміотерапії на сучасному етапі, при цьому ЦС займають провідне місце при лікуванні більшості інфекцій.

Проте β-лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини та монобактами) чутливі до гідролізуючого впливу β-лактамаз – особливих ферментів, які продукує ряд бактерій. Карбапенеми характеризуються більшою стійкістю до впливу β-лактамаз.

Хімічна подібність ЦС до пеніцилінів зумовлює прояв перехресної алергії у деяких пацієнтів. Але на відміну від пеніцилінів, ЦС рідше викликають алергію. Також важливою перевагою цефалоспоринів є їх активність до мікробів, резистентних до пеніцилінів.

**За механізмом дії** ЦС є бактерицидними антибіотиками і викликають швидкий лізис бактерій. Їх антимікробна активність, як і інших β-лактамів, зумовлена єдиним механізмом впливу, а саме порушенням синтезу клітинної стінки мікроорганізмів, які діляться, що пов'язано із специфічним інгібуванням ферментів, які є пеніцилінпоєднувальними білками (ППБ). Відповідність (афінність) деяких ЦС із ППБ різних мікроорганізмів допомагає пояснити різні спектри активності в цьому класі антибіотиків. Зниження проникності стінки бактерії й деформація ділянки зв'язування з ППБ сприяють бактеріальній резистентності.

Попри велику чисельність препарати в класі ЦС чітко систематизовані. Існує декілька класифікацій ЦС Найбільшого поширення у фармакології набула класифікація ЦС за їх поділом на покоління (генерації). У клінічній практиці також розрізняють препарати за їх вираженою активністю: антистафілококовою (цефазолін), проти синьогнійної палички (цефоперазон, цефтазидим, цефепім) тощо. Крім того, за шляхом введення в організм ЦС поділяють на препарати для парентерального та перорального застосування.

Загальноприйнятий розподіл на покоління має велике значення з погляду розуміння механізму дії, спектра активності, особливостей фармакодинаміки і фармакокінетики, характеру небажаних побічних реакцій, вибірковості дії.

Отже, розподіл ЦС на генерації зумовлений не часом синтезу чи промислового виробництва конкретного препарату/субстанції, а специфікою дії на певні групи бактерій.

Розрізняють 4 покоління ЦС. Залежно від спектра індивідуальної протимікробної активності розрізняють ЦС:

- **I покоління:** цефрадроксил, цефазолін, цефалексин, цефалотин, цефалірин, цефалоридин, цефрадин;
- **II покоління:** цефаклор, цефамандол, цефметазон, цефоніцид, цефотетан, цефокситин, цефпрозил, цефтрибутон, цефуроским, цефуроским-аксетил, лоракарбеф, цефпрозил;
- **III покоління:** цефіксим, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим-проксетил, цефтазидим, цефтризоксим, цефтріаксон, моксалактам, цефетамет-повоксил;
- **IV покоління:** цефепім, цефпіром, цефклідин, цефквіном, цефозопран, цефозеліз;
- Нещодавно в клінічній практиці почалось застосування цефтобіпрола, який віднесли до **V покоління** ЦС і він є на даний час єдиним його представником.

Цефалоспорины проявляють високу активність по відношенню до великого переліку різних мікроорганізмів, тому набули широкого застосування в клінічній медичній та ветеринарній практиці і часто застосовуються в якості препаратів першого вибору для емпіричної терапії інфекцій різної локалізації до моменту визначення виду збудника та взагалі при лікуванні багатьох інфекційних хвороб.

Загальна тенденція полягає в тому, що цефалоспоринові препарати I покоління мають кращу активність проти грамполозитивних мікроорганізмів, а наступні покоління виявляють підвищену активність проти грамнегативних аеробів.

Особливістю ЦС I покоління є висока антистафілококова активність, у т. ч. проти *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*, які утворюють пеніциліназу, а також *Streptococcus pneumoniae*, стрептококів групи B і β-гемолітичного стрептокока групи A, гонококів. По відношенню до грамнегативних бактерій їх активність обмежена. До чутливих грамнегативних організмів належать *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* і *Shigella spp.* *Salmonella spp.* Використовуються для лікування інфекцій органів дихання, сечовидільної системи, шкіри, профілактики післяопераційних ускладнень. Як правило, препарати цієї групи добре переносяться і не викликають суттєвих побічних реакцій.

У ЦС II покоління більш виражена (порівняно з препаратами I покоління) протимікробна активність до грамнегативної флори (насамперед проти *Haemophilus influenzae*) і стабільність до β-лактамаз. У той же час вони зберігають високу активність проти грампозитивних мікроорганізмів (але менш ефективні проти грампозитивних коків порівняно з препаратами I покоління). Обмеженням до застосування ЦС II покоління є низька активність до деяких грамнегативних мікроорганізмів (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *P.rettgeri*, *Klebsiella spp.*, *P.vulgaris*) та природна стійкість до них *Pseudomonas spp.* і *Acinetobacter spp.* *Bacteroides fragilis* чутливий до цефотетану і цефокситину. Показання до застосування подібні до препаратів I генерації. Побічна дія проявляється переважно алергічними реакціями та порушенням роботи шлунково-кишкового тракту.

ЦС III покоління мають ще більший спектр дії, особливо проти грамнегативних мікроорганізмів, включаючи штами, стійкі до ЦС I і II поколінь (псевдомонади, бактероїди та ін.), однак у них менше виражена грампозитивна активність, ніж у препаратів I та II поколінь. Препарати III покоління активні проти *Citrobacter*, *Serratia* і *Providencia*, а також проти β-лактамазопродукуючих штамів *Haemophilus* і *Neisseria*. Цефтазидим і цефоперазон активно застосовують проти *Pseudomonas aeruginosa*. Як і ЦС II покоління, препарати III покоління гідролізуються хромосомною β-лактамазою, яку виробляє *Enterobacter*. Цефтизоксим і моксалактам мають активність проти *Bacteroides fragilis*. Важливою властивістю для більшості ЦС III покоління (крім цефоперазону і цефіксиму) є їхня здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Перевагою цих препаратів є їхня активність до бактерій, нечутливих до дії інших ЦС, пеніцилінів та здатності довше затримуватися в організмі. Використовують для лікування інфекцій, які не піддаються впливу інших антибіотиків. Проте останнім часом спостерігається суттєве підвищення стійкості грамнегативних мікроорганізмів до ЦС III покоління, переважно за рахунок продукції ними β-лактамаз різних типів та класів. Побічні реакції полягають у порушенні складу мікрофлори кишечника (розвитку дисбактеріозу) або виникненні алергічних реакцій.

ЦС IV покоління характеризуються ще ширшим спектром дії, ніж препарати I–III поколінь, причому вони однаково високоактивні відносно грамнегативної й грампозитивної флори. Порівняно з ЦС III покоління препарати цієї генерації більш ефективні по відношенню до грампозитивних коків, ентеробактерій та *Pseudomonas aeruginosa*. ЦС IV покоління впливають на мультирезистентні мікроорганізми, стійкі до дії β-лактамаз розширеного спектра і високоефективні по відношенню до анаеробів. Це пов'язано з високою спорідненістю препаратів з ППБ, що дозволяє їм легко проникати крізь мембрану клітини і створювати високі концентрації всередині клітини. Із зони дії цих препаратів випадають бактероїди, тому для розширення впливу їх комбінують з карбоксипеніцилінами, метронідазолом та іншими препаратами.

ЦС V покоління (цефтобіпрол) проявляє активність до більшості ізолятів нижченаведених мікроорганізмів як *in vitro*, так і при нозокоміальних інфекціях.

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*; коагулазонегативні стафілококи (у тому числі *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S. lugdunensis* та *S.saprophyticus*), *Streptococcus pneumoniae*; стрептококи групи *viridans*.

Грамнегативні аероби: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*; *Citrobacter spp.* (у тому числі *Citrobacter freundii* та *Citrobacter koseri*), *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*; *Neisseria spp.*; *Providencia spp.*, *Serratia marcescens*.



Переخرесна стійкість цефтобіпролу спостерігається рідко. Описана резистентність між цефтобіпролом і деякими іншими ЦС останніх поколінь. Проте деякі мікроорганізми, стійки до ЦС інших генерацій, можуть бути чутливі до цефтобіпролу.

Застосування ЦС V покоління (цефтобіпрол) показане хворим з ослабленим імунітетом із захворюваннями, викликаними ентеробактеріями, синьогнійною паличкою, стафілококами, стійкими до інших антибіотиків (зокрема при метицилінрезистентних штаммах *S.aureus*).

### Загальна порівняльна активність ЦС *in vitro*

Покоління цефалоспоринів	Активність по відношенню до:		Стійкість до β-лактамаз:	
	грампозитивних бактерій	грамнегативних бактерій	стафілококів	грамнегативних бактерій
Перше	+++	+/-	++	-
Друге	++	+	++	+/-
Третє	+	+++	+	+
Четверте	++	++	++	++

### Збудники інфекцій: синтез β-лактамаз та чутливість до β-лактамних антибіотиків

Антибіотики	Плазмідні β-лактамази			Хромосомні β-лактамази		
	класа А стафілококів	широкого спектра класа А Гр (-) бактерій	розширеного спектра класа А Гр (-) бактерій	класа А Гр (-) бактерій	класа С Гр (-) бактерій	класа В Гр (-) бактерій
Пеніцилін	•	•	•	•	•	•
Ампіцилін	•	•	•	•	•	•
ЦС I		•	•	•	•	•
ЦС II			•	•	•	•
ЦС III			•		•	•
Ампіцилін+сульбактам					•	•
ЦС IV			•			•
Карбапенеми						•

Примітки: Гр (-) – грамнегативні; • – даний антибіотик гідролізується відповідним ферментом; ЦС I, II, III, IV – цефалоспоринони відповідно I, II, III, IV поколінь (наприклад: цефазолін, цефуросим, цефтріаксон, цефепім).

## Активність цефалоспоринів *in vitro*

Мікроорганізми	Покоління цефалоспоринів/окремі препарати					IV
	I	II		III		
		цефуруксим	цефокситин	цефотаксим, цефтріаксон	цефтазидим	
Стафілококи	+++	++	++	+++	++	+++
Стрептококи	+++	++	++	+++	++	+++
Ентерококи	-	-	-	+	-	+
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>	-	++	+	++	++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	++	+++	++	+++	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	+	++	++
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	++	+++	++	-	-

(-) – чутливі менш 50 % штамів, (+) – чутливі 50–80 % штамів, (++) – чутливі 81–95 % штамів, (+++) – чутливі понад 95 % штамів.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВИХ АНТИБІОТИКІВ

	I покоління	II покоління	III покоління	IV покоління
Препарати:	цефалексин	цефамандол	цефіксим	цефепім
	цефадроксил	цефаклор	цефоперазон	цефпіром
	цефазолін	цефметазол	цефтазидим	
	цефалотин	цефоніцид	цефтризоксим	
	цефалірін	цефоранід	цефтріаксон	
	цефрадин	цефотетан	латамоксеф	
		цефокситин	цефотаксим	
Специфіка антибактеріальної активності	Висока активність по відношенню до стафілококів (у т.ч. пеніциліна зоутворюючих штамів) і стрептококів (крім ентерококів)	Зберігають високу активність по відношенню до грампозитивної мікрофлори, властиву ЦС I покоління, при цьому характерна більш висока активність проти грамнегативної мікрофлори (особливо у відношенні ешеріхій, клебсіел, сальмонел, протей)	Висока активність по відношенню до грамнегативної мікрофлори, включаючи синьогнійну паличку та анаероби, а також висока стійкість до дії β-лактамаз грамнегативних бактерій. У відношенні грампозитивної мікрофлори уступають ЦС I та II поколінь	Зберігають основні властивості ЦС III покоління, але при цьому мають більш широкий спектр антибактеріальної активності, а також високу активність по відношенню до анаеробів.

Показання до застосування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;</li> <li>• інфекції сечостатевого шляхів;</li> <li>• інфекції шкіри, м'яких тканин, суглобів, кісток;</li> <li>• профілактика післяопераційних ускладнень</li> </ul>	Інфекції нижніх дихальних шляхів; тазові та інтраабдомінальні інфекції; сепсис; менінгіт; гонорея; післяопераційні ускладнення	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів;</li> <li>• системні інфекції: сепсис, перитоніт; <ul style="list-style-type: none"> <li>• менінгіт;</li> </ul> </li> <li>• важкі аеробно-анаеробні інфекції;</li> <li>• синьогнійна інфекція</li> </ul>
Побічні ефекти (за частотою виникнення)	Алергічні реакції (у т.ч. перехресні з пеніцилінами); диспепсія; флебіти після внутрішньовенних уведень; гематологічні реакції (лейкопенія, гіпотромбоцитемія, еозинфілія); дисбактеріоз		

## ФАРМАКОКІНЕТИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВИХ ПРЕПАРАТІВ

Препарати	Шлях введення	Введення <i>per os</i>		T <sub>1/2</sub> , ч	Зв'язування з білками, %
<b>Цефалоспорины першого покоління:</b>					
цефазолін	в/в, в/м			1,9	73–87
цефалотин	в/в, в/м			0,5	53–79
цефалірін	в/в, в/м			0,6	44–50
цефрадин	всередину, в/в, в/м	-	90	1,3	6–20
цефадроксил	всередину	+	90	1,5	20
цефалексин	всередину	+	90	1,3	5–15
Цефалоспорины другого покоління:					
цефамандол	в/в, в/м			1,0	56–78
цефметазол	в/в			1,2	65
цефокситин	в/в, в/м			0,8	65–79
цефоніцид	в/в, в/м			4,0	98
цефотетан	в/в, в/м			4,2	78–91
цефуросим	в/в, в/м			1,5	33–50
лоракарбеф	всередину	-	90	1,2	25
цефаклор	всередину	-	50	0,8	22–25
цефпрозил	всередину	+	94	1,2	65
цефуросим-аксетил	всередину	+	52	1,2	50
Цефалоспорины третього покоління:					
цефоперазон	в/в, в/м			1,9	82–93
цефотаксим	в/в, в/м			1,5	30–51
цефтазидим	в/в, в/м			1,8	менше 10

цефтризоксим	в/в, в/м			1,7	30
цефтріаксон	в/в, в/м			8	85–95
цефетамет-повоксил	всередину	+	50	2,2	22
цефіксим	всередину	+	50	3,1	65
цефподоксим	всередину			2,5	40
цефтибутен	всередину	+	80	2	65–77
Цефалоспорины четвертого покоління:					
цефепім	в/в			2,0	20
цефпіром	в/в			2,0	

(в/в) – внутрішньовенно, (в/м) – внутрішньом'язово, (+) – прийом під час їжі, (-) – прийом натщесерце.

## МАКСИМАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ЦЕФАЛОСПОРИНОВИХ ПРЕПАРАТІВ У СИРОВАТЦІ

Препарати	Доза та шлях уведення	Максимальний рівень у сироватці (мкг/мл)
<b>Цефалоспорины першого покоління:</b>		
цефазолін	1 г в/в	188
цефалотин	2 г в/в	80–100
цефалірін	1 г в/в	70
цефрадин	1 г в/в	86
	500 мг всередину	16
цефадроксил	500 мг всередину	16
цефалексин	500 мг всередину	18–38
<b>Цефалоспорины другого покоління:</b>		
цефамандол	2 г в/в	165
цефметазол	1 г в/в	77
цефокситин	1 г в/в	110
цефоніцид	1 г в/в	220
цефоранід	1 г в/в	125
цефотетан	1 г в/в	124
цефуроксим	1,5 г в/в	100
лоракарбеф	200 мг всередину	8
цефаклор	500 мг всередину	13
цефпрозил	500 мг всередину	10,5
цефуроксим-ак-сетил	250 мг всередину	4,1
<b>Цефалоспорины третього покоління:</b>		
латамоксеф	1 г в/в	71–94
цефоперазон	1 г в/в	153
цефотаксим	1 г в/в	100
цефтазидим	1 г в/в	60
цефтризоксим	1 г в/в	132
цефтріаксон	1 г в/в	150
цефіксим	400 мг всередину	3–5
цефподоксим	200 мг всередину	2,9
цефтибутен	400 мг всередину	17

Цефалоспорины четвертого поколения:		
цефепим	2 г в/в	193
цефпіром	1 г в/в	87

(в/в) – внутрішньовенно.

## СПЕКТР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВЕТЕРИНАРНИХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВИХ АНТИБІОТИКІВ, ЩО ВИРОБЛЯЮТЬСЯ КОРПОРАЦІЄЮ «АРТЕРІУМ»

Покоління ЦС Назва препарату	I			III		
	цефазолін	Цефінель*	цефтріаксон	1	2	3
<b>Грамположитивні мікроорганізми</b>						
<i>Staphylococcus spp.</i> (в т.ч. пеніциліназоутворюючі)	+	+	+/-			
<i>S.aureus</i>	+	+	+			
<i>S. epidermidis</i>	+		+			
<i>S.saprophyticus</i>	+		-			
<i>Streptococcus spp.</i>	+/-	+	+/-			
<i>Str.pneumoniae</i>	+		+			
<i>Str.pyogenes</i> (β-гемолітичний групи А)	+		+			
<i>Str.agalactiae</i> (β-гемолітичний групи В)	+	+	+			
<i>Str.viridans</i>	+		+			
<i>Str.bovis</i>	+	+	+			
<i>Str.faecalis</i>	-		-			
<i>Bacillus subtilis et mycoides</i>	-	+	-			
<i>Corinebacterium diptheriae</i>	+		-			
<b>Грамнегативні мікроорганізми</b>						
<i>Aeromonas spp.</i>	-		+			
<i>A.hydrophilia</i>	-		+			
<i>Alcaligenes spp.</i>	-		+			
<i>Acinetobacter spp.</i>	-		+			
<i>A.calcoaceticus</i>	-		+			
<i>A.lwoffii</i>	-		-			
<i>Bordetella pertussis</i>	-		-			
<i>Citrobacter spp.</i>	-	+	+			
<i>C.amalonaticus</i>	-		+			
<i>C.diversus</i>	-		+			
<i>C.freundi</i>	-		+			
<i>Enterobacter spp.</i>	+	+	+			
<i>E.aerogenes</i>	+		+			
<i>E.agglomerans</i>	-		+			
<i>E.cloacae</i>	-		+			
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+			
<i>Haemophilus spp.</i> (в т.ч. пеніциліназоутворюючі)	+/-	+	+/-			
<i>H.ducreyi</i>	-		+			
<i>H.influezae</i> (в т.ч. пеніциліназоутворюючі)	+		+			
<i>H.parainfluezae</i>	-		-			
<i>Klebsiella spp.</i>	+/-	+	+/-			
<i>K.pneumoniae</i>	+		+			
<i>Listeria monocytogenes</i>	-		-			
<i>Moraxella spp.</i>	-		+			
<i>M.catarrhalis</i>	-		+			
<i>Morganella morganii</i>	-		+			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (в т.ч. пеніциліназоутворюючі)	+		+			
<i>Neisseria meningitidis</i>	+		+			
<i>Pasteurella multocida</i>	-	+	-			
<i>Plesiomonas stiggelloides</i>	-		+			
<i>Proteus spp.</i>	+/-	+	+			

P.mirabilis	+		+
P.vulgaris	+		+
P.morganii	-		+
P.rettgeri	-		-
Providencia spp.	-		+
P.stuartii	-		+
Pseudomonas spp.	-		+
P.aeruginosa	-		+
Salmonella spp.	+/-	+	+
S.enteritidis	-		+
S.typhi	+	+	+
Serratia spp.	-		+
Shigella spp.	+/-		+/-
S.flexneri	+		+
S.dysenteriae	+		+
Vibio spp.	-		+
Yersinia spp.	-		+
Y.enterocolitica	-		+
Treponema pallidum	+		+
<b>Анаеробні мікроорганізми</b>			
Bacteroides spp.	-	+	+/-
B.fragilis	-		-
Clostridium spp.	+		+/-
C.perfringens	+		-
Fusobacterium spp.	-	+	-
Lactobacillus spp.	-		-
Peptococcus spp.	-		+
Peptostreptococcus spp.	-		+
Veilonella spp.	-		-
Propionibacterium spp.	-		-
Prevotella melaninogenica	-		-

Умовні скорочення:

1. spp. – скорочене позначення для всього роду бактерій, наприклад – *Staphylococcus spp.*
2. Традиційна номенклатура передбачає бінарне позначення біологічного виду. Перше слово вказує на родову належність мікроорганізму, друге – на видову. Наприклад: *Staphylococcus aureus* (скорочено – *S.aureus*).
3. (+) - активний по відношенню до певного роду та/або виду мікроорганізмів.
4. (-) - препарат неактивний по відношенню до певного роду та/або виду мікроорганізмів.

Примітки:

\*– Для Цефінелю вказана чутливість окремих видів мікроорганізмів та цілих родів відповідно до інформації, наведеної у настанові із застосування препарату.

## КОРИСНІ ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЦС

Слід пам'ятати, що:

- Цефазолін, поряд із цефотаксимом і цефтріаксоном, є одним з препаратів, ефективних для профілактики хірургічної інфекції.
- Цефазолін не застосовують для монотерапії при невідомому збудникові, тому що він менш активний у відношенні грамнегативної мікрофлори.
- Цефазолін не призначають для лікування менінгіту.
- ЦС I покоління не активні по відношенню до синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Цефаклор – є високоефективним при середньому отиті та синуситі, у тому числі при резистентності флори до амінопеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін).
- Цефалоспорины II покоління (так само, як і I покоління) не застосовують для лікування інфекцій, викликаних синьогнійною паличкою.
- Цефалоспорины III покоління ефективні по відношенню до інфекцій, викликаних синьогнійною паличкою, при цьому цефтазидим є найбільш ефективним препаратом цієї групи.

- За силою впливу на *P. aeruginosa* ЦС III покоління можна розмістити в такій послідовності: цефтазидим>цефоперазон>цефтріаксон>цефотаксим.
- Поєднання ЦС III покоління з аміноглікозидами (гентаміцин, амікацин) – підсилює дію на чутливі та стійкі штами *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, ентеробактерії (у т. ч. *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*). Але при цьому слід пам'ятати, що для зниження токсичного впливу внаслідок комбінованого застосування цих препаратів їх обов'язково слід вводити роздільно за місцем та часом введення (з різницею не менше 1 години).
- Цефтазидим, цефотаксим, цефтріаксон – високоефективні препарати для лікування менінгіту. Але слід враховувати, що при інтактних мозкових оболонках ці препарати погано проникають у спинномозкову рідину. Ця здатність підвищується прямо пропорційно ступеню пошкодження гематенцефалічного бар'єру. Цефтазидим, цефтріаксон характеризуються більшою здатністю накопичуватись в спинномозковій рідині.
- Цефотаксим – препарат першого вибору для лікування аеробно-анаеробних інфекцій, таких як: аспіраційна пневмонія, інфекції таза та брюшної порожнини, профілактиці інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях на кишечнику.
- В інфекційній практиці для лікування пізніх стадій бореліозу (хвороби Лайма), особливо у випадках резистентності до антибіотиків, які традиційно застосовують при лікуванні цієї хвороби (пеніциліни, тетрацикліни, макроліди), призначають цефтріаксон або цефотаксим.

## **ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАСОБІВ.**

Запорукою успішного лікування із застосуванням антибіотиків є:

- Точно встановлений діагноз (локалізація запального процесу, передбачуваний збудник, очікувана чутливість збудника до антибіотика).
- Наявність необхідності призначення антибіотика (при цьому слід врахувати, що гострі процеси краще реагують та піддаються лікуванню, ніж хронічні, тому що останні супроводжуються утворенням тканинних бар'єрів, які ускладнюють проникнення препарату в осередок ураження).
- Вибір оптимального препарату:
  - специфічність до передбачуваного збудника, бажано застосування препарату з вузьким спектром активності;
  - враховують особливості фармакокінетики препарату;
  - беруть до уваги особливості пацієнта (вік, маса тіла, алергологічний анамнез, функція нирок та печінки, вагітність, лактація, супутні патології, одночасне застосування інших лікарських засобів).
- Вибір оптимальної дози, кратності та шляху введення.
- Визначення достатньої тривалості курсу лікування. При цьому, в першу чергу слід виходити з клінічних даних, потім – враховувати бактеріологічні показники. Інколи на перше місце виходять дані бактеріологічних досліджень.

При призначенні антибактеріальних препаратів:

1. Визначають, чи є у тварини інфекція (виходячи з наявних клінічних ознак, результатів аналізів крові, мікробіологічного дослідження тощо).
2. Встановлюють (або припускають ймовірний) збудник інфекції та підбирають ефективний проти нього антибіотик. За необхідності виділяють культуру мікроорганізму та визначають її чутливість до антибіотиків.

3. Враховують системні та місцеві фактори, які можуть впливати на ефективність антибіотика (необхідність подолання гістогематичних бар'єрів, гіпотензія та порушення мікроциркуляції, наявність некротичних тканин, гною, секвестрів, капсули абсцесу тощо).

4. Підбирають відповідний режим застосування антибіотика та шлях введення, враховуючи особливості його фармакокінетики та стан тварини, супутні захворювання (зокрема, печінки та нирок).

5. Визначають відповідну тривалість застосування для повної ліквідації інфекції та попередження її рецидивів.

Ефективність призначеного препарату слід оцінити впродовж 3–4 діб. За відсутності певного ефекту від застосування антибіотика слід врахувати, чи:

- взагалі має місце бактеріальна інфекція;
- правильно обрано препарат;
- не приєдналась суперінфекція;
- не сформувався абсцес або можлива наявність стороннього тіла;
- не викликана лихоманка самим антибіотиком.

Загальними ознаками розвитку інфекції є:

1. Лихоманка.
2. Лейкоцитоз.
3. Підвищення рівня фібриногену.
4. Інші діагностичні ознаки інфекції (наприклад, виявлення дискоспондиліту при рентгенографії).

У разі, коли не вдається виявити бактерії при мікроскопії препаратів зразків, відібраних з можливого осередку інфекції (аспірати, змиви, відбитки, сечі тощо), але присутні дві чи більше з вищезазначених ознак, ставлять діагноз на розвиток в організмі тварини інфекційного процесу і призначають курс антибіотикотерапії. Слід зазначити, що тварини, яким призначено тривалий курс лікування кортикостероїдами, але це супроводжується підвищеною температурою, мають також отримувати лікування антибіотиками.

Саме у випадках імунодефіцитного стану (особливо з гранулоцитопенією) показане застосування антибіотиків з бактерицидним механізмом дії (ЦС відносяться саме до такого типу препаратів).

У хірургії для передопераційної профілактики хірургічної інфекції слід дотримуватися таких правил:

- Введення антибіотиків має відбуватись не пізніше як за 3 години до початку операції (розрізу).
- Застосування препаратів менш ніж за годину до операції не знижує ризику розвитку ускладнень.
- Слід уводити разову дозу препарату, щоб на момент втручання в тканинах була досягнута пікова концентрація препарату. Має бути забезпечена достатня концентрація (вище мінімальної інгібуючої) препарату в тканинах у зоні операційного втручання, період напіввиведення антибіотика має співпадати або перевищувати тривалість операції.
- Антибіотик має впливати на найбільш імовірний патогенний організм (стафілококи або грамнегативні бактерії кишкової групи при більшості хірургічних втручань, анаеробні мікроорганізми в стоматології).
- У разі необхідності впродовж операції можуть застосовуватись повторні дози препарату.
- У стоматології до початку лікування з метою зниження кількості мікрофлори в ротовій порожнині може бути призначено попереднє введення декількох доз антибіотика.
- Препарат повинен мати мінімальні побічні наслідки.



Застосовувати антибіотики слід впродовж достатньо тривалого періоду часу до повної ліквідації запального процесу. В той же час курс антибіотикотерапії має бути якомога коротший, щоб уникнути накопичення препаратів у токсичних дозах, або негативного їх впливу на організм, виникнення резистентності мікроорганізмів або розвитку суперінфекції. Тривалість антибіотикотерапії залежить від важкості перебігу хвороби. При гранулоцитопенії, септицемії, менінгіті, остеомієліті та інших важких хворобах курс має тривати не менше 10–14 днів. При менш серйозних захворюваннях може бути достатнім застосування антибіотиків упродовж 7–10 діб. У випадках, коли хвороба супроводжується підвищеною температурою, пацієнта слід лікувати антибіотиками, доки температура не стане нормальною впродовж 4–5 днів.

Нижче наводяться дози та режим застосування найбільш розповсюджених ЦС у ветеринарній практиці дрібних тварин (за Кірком, 2005).

Препарат	Доза, мг/кг маси тіла	Шлях введення	Режим повторного застосування, через годин
Цефадроксіл	собаки 22–30	перорально	12
	кішки 22		24
<b>Цефазолін</b>	<b>22–35</b>	<b>в/в, в/м</b>	<b>8</b>
	<b>22 при хірургічному втручанні</b>	<b>в/в, в/м</b>	<b>2 впродовж операції</b>
Цефаклор	4–20	перорально	8
Цефалексин	10–30	перорально	6–12
	22–35 при пиодермії		12
Цефалотин	10–30	в/в, в/м	4–8
Цефепирин	10–30	в/в, в/м	4–8
Цефдінір	7	перорально	12
Цефіксим	10	перорально	12
	5 при циститі		12–24
Цефокситин	30	в/в	6–8
Цефотаксим	Собаки 50	в/в, в/м, п/ш	12
	Кішки 20–80	в/в, в/м,	6
Цефотетан	30	в/в, п/ш	8
Цефрадин	10–25	перорально	6–8
Цефтазидим	30	в/в, п/ш	6
<b>Цефтіофур</b>	2,2-4,4	п/ш	24

За іншими даними літератури, добова доза цефалексина може складати 25–50 (до 100 при важкому перебігу хвороби) мг/кг маси тіла всередину впродовж 7–14 діб. Добова доза цефалотину також може складати до 100 мг/кг, поділена на 4–6 введень внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (струйно або крапельно), тривалість застосування 7–10 днів та довше.

Інші літературні джерела рекомендують такі режими застосування деяких ЦС для лікування тварин.

Препарат	Шлях введення	Вид тварин та доза мг/кг маси тіла	
		коні, велика рогата худоба	собаки
цефалотин	внутрішньом'язово, внутрішньовенно	10–15	5–10
цефалексин	всередину	10–15	5–12
цефалоспоридин	внутрішньом'язово	10–20	5–15

Є повідомлення про високу ефективність при лікуванні різних інфекцій у тварин (зокрема при ешерихіозі, пастерельозі у собак) такими ЦС як цефадроксил і цефкіном. Рекомендовані дози для цефадроксилу коливаються від 10 до 30 мг/кг маси тіла двічі-тричі на добу впродовж 5-7днів, а для цефкінома – 3 мг/кг один раз на добу впродовж 3-5днів.

В вітчизняній ветеринарній практиці широко застосовують такі ЦС для парентерального введення як цефазолін та цефтріаксон. В літературних джерелах та офіційних виданнях вказують такі рекомендовані дози цих препаратів для різних тварин.

Цефазолін рекомендовано застосовувати:

- собакам та кішкам при лікуванні інфекційних уражень різних органів, чутливими до препарату збудниками, в дозі 11-33 мг/кг маси тіла кожні 6-8 годин шляхом внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного введення; для профілактики інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях - 20 мг/кг маси тіла за/перед та кожні 2,5 години впродовж операції;
- коням переважно при респіраторних інфекціях в дозі – 11 мг/кг маси тіла внутрішньовенно або внутрішньом'язово від 2 до 4 разів на добу; лошатам рекомендовано вводити препарат внутрішньовенно в дозі 20 мг/кг маси кожні 8-12 годин;
- свиням – внутрішньовенно в дозі 15 мг/кг маси тіла.

В літературі цефтріаксон рекомендується застосовувати в таких дозах: коням 25 - 50 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 12 годин; котами та собакам, зокрема при стійких до лікування іншими антибіотиками випадках хвороби Лайма, доза складає – 20 мг/кг внутрішньовенно або підшкірно кожні 12 годин впродовж 7-10 діб. Проте зазначається що ці дозування передбачені для людини та запозичені з медичної практики і отже можуть слугувати лише для загального керівництва. Але також відомо що особливості фармакокінетики цефтріаксону дозволяють вводити його лише раз на добу.

Окремим випадком антибіотикотерапії вважається їх застосування при лікуванні тварин з бактеріальним ураженням шкіри. Найчастіше основним патогеном на шкірі собак виявляють *Staphylococcus pseudointermedius*. Через те що терапія бактеріального запалення шкіри дуже тривала, тому зважаючи на мінімальний ризик виникнення побічних явищ та виражену антистафілококову активність в дерматологічній практиці широко призначають цефалексін. Його рекомендують вводити у дозі 22-30 мг/кг маси тіла двічі на добу. Тривалість терапії визначають за зміною клінічних ознак, як правило введення препарату продовжують ще два тижня після зникнення ознак запалення шкіри, зокрема, в осередках глибокого ураження. Отже як правило доза цефалексіну складає 25 мг/кг маси тіла а тривалість лікування 21-28 діб. Проте в випадках генералізованої глибокої піддермії бажано розпочинати лікування з парентерального введення ЦІ покоління, зокрема цефазоліну. Це має забезпечити більш швидкий клінічний ефект за рахунок введення певної дози та передбачуваної фармакокінетики препарату. Після покращення клінічного стану тварини її власникам можна рекомендувати продовжити курс лікування пероральним введенням цефалексіну.

## Цефалоспоринові препарати для ветеринарної медицини виробництва Корпорації «Артеріум»

Як вже зазначалось вище, цефалоспоринової є важливим класом антибактеріальних препаратів, які застосовуються для людей і тварин. Проте у світі обіг ветеринарних препаратів та медичних чітко регламентований і вони майже не перескакуються. В країнах колишнього СРСР склалася така ситуація, що колишня централізована система виробництва та постачання препаратів для ветеринарії була зруйнована, перелік лікарських засобів довгий час не приводився до потреб сучасності, ринок ветпрепаратів для продуктивного тваринництва довгий час забезпечувався препаратами імпортного виробництва. Для непродуктивних тварин весь цей час застосовували та продовжують використовувати медичні аналоги (тим більше, що на даний час ця норма закріплена законодавчо), призначаючи їх у відповідних дозах.

Корпорація «Артеріум» докладає зусиль в подоланні цієї ситуації та забезпечені фахівців ветеринарної медицини відповідними лікарськими засобами.

У 2012 році корпорація «Артеріум» вивела на ринок ветеринарних препаратів три антибіотики цефалоспоринового ряду. Два з них - це добре відомі препарати, які широко застосовуються в ветеринарній практиці: цефазолін та цефтріаксон. Третій антибіотик маловідомий в Україні препарат на основі цефтіофура – Цефінель, який найближчим часом завдяки своїм властивостям має завоювати ветеринарний ринок нашої країни.

Ветеринарні препарати цефалоспоринового ряду Корпорації «Артеріум» виробляються згідно зі стандартами GMP.

### ЦЕФАЗОЛІН

Цефазолін для ветеринарної медицини в якості активної речовини містить цефазоліна натрієву сіль, яка має широкий спектр антибактеріальної активності. Даний препарат є першим засобом ветеринарного призначення з цією діючою речовиною на ринку України.

Цефазоліна натрієва сіль активна по відношенню до:

грампозитивних бактерій: *Staphylococcus spp.* (як продукуючих так і не продукуючих пеніциліназу), *Streptococcus spp.*, *Corinebacterium diphtheriae*;

грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Препарат призначений для лікування тварин з інфекціями, викликаними чутливою до препарату мікрофлорою: верхніх та нижніх дихальних шляхів, сечостатевої системи, шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів, а також для профілактики хірургічної інфекції в перед- та післяопераційний період

Дози для собак та котів становлять від 15 до 30 мг цефазоліну на 1 кг маси тіла (мг/кг), з інтервалом 6-8 годин.

Тривалість лікування залежить від форми та тяжкості захворювання.

Дози для сільськогосподарських тварин

– велика рогата худоба, вівці: від 15 до 20 мг цефазоліну на 1 кг маси тіла з інтервалом 12 год;

– коні: від 15 до 20 мг цефазоліну на 1 кг маси тіла з інтервалом 8 год.

Препарат вводять внутрішньом'язово та внутрішньовенно (струминно або краплинно). Перед використанням препарат слід розчинити. Готувати розчин слід безпосередньо перед його застосуванням. Свіжоприготовлені розчини зберігають свою фізичну і хімічну стабільність протягом 4 годин при кімнатній температурі

(або 12 годин при температурі 2-8 °С). Для внутрішньом'язового введення вміст флакону розчиняють у 4-5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або стерильної води для ін'єкцій. Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу препарату розчиняють у 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводять повільно протягом 3-5 хв. При внутрішньовенному краплинному введенні разову дозу препарату розчиняють у 100-250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози; ін'єкцію проводять протягом 20-30 хв. (швидкість введення 60-80 крапель на 1 хвилину).

## ЦЕФТРИАКСОН

**Цефтріаксон** для ветеринарної медицини в якості активної речовини містить цефтріаксону натрієву сіль у перерахунку на цефтріаксон – 1,0 г

**Цефтріаксон** є активним по відношенню до:

грампозитивних аеробів: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, що продукують пеніцилін азу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*;

грамнегативних аеробів: *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (включаючи *K. pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia spp.* (включаючи *Serratia marcescens*), *Acinetobacter calcoaceticus*; *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.* (крім *Clostridium difficile*), *Pseudomonas aeruginosa*.

Володіє активністю *in vitro* по відношенню до більшості штамів таких мікроорганізмів: *Providencia spp.*, *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Salmonella spp.* (у тому числі *Salmonella typhi*), *Shigella spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Providencia rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter freundii*.

Цефтріаксон швидко проникає у більшість органів і тканин, період напіввведення складає 8 годин, що дозволяє вводити його 1 раз на добу. Біодоступність препарату при парентеральному застосуванні складає – 100 %.

Цефтріаксон використовується для лікування інфекційних хвороб, що спричиненні чутливими до нього грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами: захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів, інфекції шкіри та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи, бактеріальний сепсис, менінгіт, інтраабдоминальні інфекції, інфекції кісток. Цефтріаксон також використовується для профілактики післяопераційних ускладнень.

Добова доза для дорослих котів та собак становить від 20 до 40 мг цефтріаксону на 1 кг маси тіла (мг/кг), кратність застосування 12-24 години.

Тривалість лікування залежить від форми та тяжкості захворювання.

Для внутрішньом'язового введення вміст флакону (1 г препарату) розчиняють у 3,6 мл 1 % розчині лідокаїну або 3,6 мл стерильної води для ін'єкцій. Після розчинення в кожному 1 мл розчину є близько 250 мг цефтріаксону. Вводиться глибоко у м'яз.

Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу препарату розчиняють у 9,6 мл стерильної води для ін'єкцій або 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози. Після розчинення в кожному 1 мл готового розчину міститься близько 100 мг цефтріаксону.

При внутрішньовенному краплинному введенні разову дозу препарату розчиняють у 100-250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози; ін'єкцію проводять протягом 20-30 хв. (швидкість введення 60-80 крапель на 1 хвилину).

## ЦЕФТІОФУР

Перелік цефалоспоринів які доступні для використання сільськогосподарським тварин суттєво обмежений порівняно з медициною. У більшості країн світу лише декілька ЦС першої та другої генерації дозволено застосовувати суворо для лікування маститів у молочному скотарстві. ЦС третього покоління – цефтіофур та четвертого – цефкином були розроблені виключно для застосування у ветеринарії. Цефкином було одобрено рядом країн для лікування респіраторних захворювань у ВРХ, свиней, копитної гнилі та маститів у ВРХ. Цефтіофур має погодження по всьому світові для використання при лікуванні респіраторних захворювань у свиней, жуйних тварин (велика та дрібна рогата худоба) та коней, а також при копитній гнілі та метриті у ВРХ. Крім того, цефтіофур одобрений в різних країнах для профілактики ранньої смертності у одноденних курчат та індишат.

Цефтіофур був вперше описаний та поступив на клінічні випробування наприкінці вісімдесятих років минулого сторіччя. Як представник третьої генерації цефалоспоринів, він схвалений у різних країнах світу виключно для використання у ветеринарії. Виробники ветеринарних препаратів у різних країнах пропонують препарати на основі цефтіофуру для парентерального введення у вигляді водорозчинної форми (на основі натрієвої солі) та суспензії (на основі гідрохлориду), які мають певні відмінності у фармакокінетиці. На основі цефтіофуру гідрохлориду також існує препарат, призначений для введення у вим'я при лікуванні маститу у корів. Отже за цей час накопичений значний досвід з використання цефтіофуру на тваринах з лікувальною та профілактичною метою. Нижче наведемо декілька повідомлень про результати досліджень та використання цього цефалоспоринового антибіотика.

На початку вивчення цього засобу активність цефтіофуру натрієвої солі була досліджена як *in vitro* так і *in vivo* на мішах. Була визначена мінімальна інгібуюча концентрація препарату на 264 штаммах з 17 видів бактеріальних патогенів які належать до 9 родів отриманих від великої рогатої худоби, свиней, овець, коней, птиці, собак, котів та людей. Цефтіофур був значно більш активний порівняно з ампіциліном проти всіх штамів включаючи організми які продукують  $\beta$ -лактамазу. У мишей с системою інфекцією цефтіофур виявився більш активним за ампіцилін, цефалотин, цефамандол, клоксацілін, цефоперазон та пірліміцин. Ці тести включали інфікування *Escherichia coli*, *Haemophilus pleuropneumoniae*, *H.somnus*, *Pasteurella haemolytica*, *P.multocida*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*.

За результатами сьоми контрольованих досліджень по визначенню ефективності цефтіофуру для лікування копитної гнилі у мясному та молочному скотарстві цефтіофур застосовували як у вигляді натрієвої солі так і гідрохлориду в дозах від 1 до 2,2 мг/кг маси тіла один раз на день впродовж трьох діб. У всіх дослідженнях препарат продемонстрував високу ефективність для лікування гострого перебігу копитної гнилі. Крім того цефтіофур мав перевагу порівняно з окситетрацикліном по короткому предзабійному терміну очікування та вибраковці молока, а також відсутності реакцій у місці введення препарату.

Цефтіофур оцінювали при лікуванні респіраторних інфекцій коней у порівнянні з ампіциліном. Препарат призначався у дозі 2,2 мг/кг маси тіла внутрішньомязово один раз на добу. Препарати вводили ще впродовж двох діб після зникнення клінічних симптомів (максимально 10 днів). Нормалізація температури відбувалась впродовж 2-х днів лікування. Повне одуження було зареєстровано у 78,6 % тварин порівняно з 59,3 % при лікуванні ампіциліном. До переваг цефтіофуру крім високої ефективності при респіраторних захворюваннях коней, слід віднести добру переносимість, відсутність побочних явищ, а також реакції у місці введення, необхідність введення лише раз на добу.

Застосування цефтіофуру при субклінічному маститі шляхом восьмикратного ведення 125 мг цефтіофуру гідрохлориду всередину ураженої доли молочної залози

зи продемонструвало ефективність 65,8 % (порівняно з 38,8 % та 53,7 % при 2-х та 5-ти кратному введенні відповідно). При цьому вдалось звільнитись від таких патогенів: *Corynebacterium bovis* у 70%, коагулазонегативних штамів *Staphylococcus spp.* – 86%, *S.aureus* – 36%, *Streptococcus dysgalactiae* – 80% та *Str. uberis* – 67% випадків.

Є повідомлення про високу ефективність цефтіофуру при лікуванні собак з інфекцією зумовленою *Proteus mirabilis* навіть при однократному введенні в дозі 2-4 мг/кг маси тіла. При лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів доза цефтіофуру варіювала від 2,2 до 4,4-5,5 мг/кг маси тіла підшкірно один раз на добу впродовж 5-14 днів.

Є також інформація про застосування цефтіофуру при лікуванні респіраторних інфекцій у рептилій (зокрема, черепах) у дозі 4 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово один раз на добу впродовж двох тижнів.

## **ЦЕФІНЕЛЬ - НОВИЙ ЦЕФАЛОСПОРИНОВИЙ ПРЕПАРАТ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА.**

**Цефінель** – антибактеріальний лікарський засіб, який містить цефтіофур в якості діючої речовини (у формі натрієвої солі). Цефтіофур є антибіотиком цефалоспоринового ряду III генерації, з широким спектром антимікробної активності. Проявляє/чинить бактерицидну дію на грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми, включаючи штами, що продукують β-лактамазу і деяки анаеробні бактерії: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (зокрема, *Str.suis*, *Str.zooepidemicus*, *Str.equi*, *Str.agalactiae*, *Str.dysgalactiae*, *Str.bovis*), *Pasteurella spp.* (*P.(Mannheimia) haemolytica*, *P.multocida*), *Salmonella spp.* (*S.cholerasuis*, *S.typhimurium*), *Haemophilus spp.* (*H.somnus* *H.parasuis*), *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiela spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinomyces pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* и *Porphyromonas assacharolytica* (*Bacteroides melaninogenicus*).

Антибактеріальна дія цефтіофуру, як і всіх ЦС реалізується за механізмом пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій.

Після парентерального внутрішньом'язового введення цефтіофур швидко абсорбується та швидко метаболізується з утворенням фууроїнової кислоти і десфууроїлцефтіофуру. Максимальні концентрації цефтіофуру і його метаболітів в плазмі крові спостерігаються через 30-120 хвилин і утримуються на терапевтичному рівні до 24 годин з моменту введення препарату. При цьому активність препарату не знижується в присутності некротизованої тканини. Високий рівень зв'язаного з білками цефтіофуру у дорослих тварин впливає на його розповсюдження, що відрізняє його від інших цефалоспоринів. До складу первинного метаболіту цефтіофуру, десфууроїлцефтіофуру, входить реакційно-здатна сульфгідрильна група, що утворює двосторонні ковалентні зв'язки з протеїнами тканин і плазми крові. Вільні концентрації цефтіофуру і його метаболітів, зазвичай, нижчі за очікувані для тих доз, що були введені, що, ймовірно, зумовлено властивістю активних метаболітів зв'язуватись з протеїнами. Нирки, за умов їх нормального функціонального стану, протягом 24 годин виводять приблизно 95 % внутрішньом'язової дози препарату, близько 60-80 % виділяється з сечею шляхом клубочкової фільтрації і через секрецію ниркових каналців. Більша частина екскретованої дози виділяється у формі десфууроїлцефтіофуру і десфууроїлцефтіофуру цистеїну дисульфїду з невеликою кількістю неметаболізованого цефтіофуру.

Застосування **Цефінелю** показано:

**великій рогатій худобі:**

- при лікуванні бактеріальних інфекцій органів дихання, що викликані *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*; *Actinobacillus pleuropneumoniae*

- для терапії некробактеріоза, асоційованого с *Fusobacterium necrophorum* и *Porphyromonas assacharolytica* (*Bacteroides melaninogenicus*);
- для лікування гострого ендометриту у корів;  
**свиням:**
- при лікуванні інфекцій органів дихання, зумовлених *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Salmonella choleraesuis*, *Streptococcus suis* у свиней;  
**одноденним курчатам та індичатам:**
- з метою профілактики ранньої загибелі, через патогенний вплив *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*

Зазначимо переваги від застосування Цефінелю:

- Широкий спектр антимікробної активності.
- Швидка (через 1 годину після введення) та тривала (впродовж 24 годин) лікувальна, завдяки особливостям фармакокінетики.
- Зручне дозування та застосування: одна ін'єкція на добу.
- Короткий курс лікування як правило – 3 дні, зрідка – 5 днів.
- При застосуванні препарату згідно настанови – побічна дія та ускладнення зазвичай не реєструються.
- Відсутні обмеження щодо застосування під час вагітності, лактації, несучості.
- Незначні обмеження на використання продукції тваринного походження (на відміну від ін'єкційних препаратів на основі цефтіофуру гідрохлориду у вигляді суспензії):
- по м'ясу термін очікування до забою:  
1 доба для ВРХ,  
2 доби – свині,
- по молоку обмеження відсутні взагалі.

### Цефінель. Загальна інформація та інструкція з застосування

Торгова назва препарату:	Цефінель
Діюча речовина:	Цефтіофур (антибіотик з групи цефалоспоринів III покоління)
Форма випуску:	Порошок для приготування розчину для ін'єкцій
Вміст активної діючої речовини:	1 флакон містить цефтіофуру натрієвої солі стерильної 1 г у перерахуванні на цефтіофур
Опис препарату:	Порошок білого або блідо-жовтого кольору
Фармакологічна група:	Антибактеріальний засіб для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики.
АТС-vet класифікаційний код:	QJ01 DD90.
Вид тварин:	ВРХ, свині, собаки, вівці, кози, одноденні курчата і індички
Спосіб введення:	внутрішньом'язово (ВРХ, свині, вівці, кози) підшкірно (собаки, одноденні курчата та індички).
Застосування:	Лікування респіраторних захворювань та бактеріальних інфекцій у ВРХ, кіз, овець, свиней та собак, викликаних чутливими до цефтіофуру мікроорганізмами; попередження ранньої смертності у одноденних курчат та індичок.

Приготування препарату до застосування:	Вміст одного флакону розчиняють у 20 мл стерильної води для ін'єкцій. 1 мл виготовленого стандартного розчину містить 50 мг цефтіофуру натрієвої солі.
<b>Дози для різних видів тварин становлять:</b>	
<u>ВРХ:</u>	Препарат вводять внутрішньом'язово в дозі 1 мл розчину препарату на 50 кг живої маси (1 мг на 1 кг м.т.). В місце ін'єкції може бути введено не більше 15 мл стерильного розчину препарату. Препарат застосовують один раз на добу протягом 3-5 діб – при лікуванні захворювань органів дихання, а при лікуванні міжпальцевих некробацильозів – протягом 3 діб;
<u>Свині:</u>	При терапії органів дихання препарат вводять внутрішньом'язово в дозі 1 мл розчину препарату на 16 кг маси тіла тварини (3 мг на 1 кг м.т.) один раз на добу протягом 3 діб;
<u>Вівці та кози:</u>	Препарат вводиться внутрішньом'язово в дозі 0,2-0,4 мл розчину препарату на 10 кг маси тіла (1,1-2,2 мг/кг м.т.) один раз на добу протягом 3 діб; у окремих випадках тривалість лікування може бути продовжено до 4-5 діб;
<u>Собаки:</u>	Підшкірно у дозі від 2,1 до 4,2 мг/кг (0,4-0,8 мл розчину препарату на 10 кг маси тіла), один раз на добу протягом 5-10 діб.
<u>Одноденні курчата:</u>	Підшкірно в область шиї у дозі 0,2 мл розчину препарату на голову. Перед введенням стандартний розчин препарату (50 мг/мл) розводять з таким розрахунком, щоб у 0,2 мл розчину містилося 0,08-0,2 мг цефтіофуру на курча.
<u>Одноденні індичата:</u>	Підшкірно в область шиї у дозі 0,2-0,5 мг цефтіофуру на голову.
Форма випуску	по 1,0 г у флаконах, по 1 флакону в пачці
Умови зберігання:	у сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі від +15 °С до +25 °С.
Термін придатності:	2 роки
Термін використання отриманого розчину становить:	12 годин – при зберіганні в темному місці при температурі від 15 до 30 °С, 7 діб при зберіганні в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С.

Слід зазначити, що на даний час Цефінель перший і єдиний препарат вітчизняного виробництва на основі цефтіофуру. Він пройшов всі відповідні етапи офіційної реєстрації в Україні у тому числі і клінічні випробування на цільових тваринах. Крім того, Цефінель, на відміну від більшості препаратів на основі цефтіофуру, може бути призначений собакам.

### **ЦЕФІНЕЛЬ. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ НА ЦІЛЬОВИХ ТВАРИНАХ В УКРАЇНІ.**

В результаті проведених впродовж 2011-2012 років Державним науково-дослідним контрольним інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок клінічних досліджень препарату Цефінель на цільових тваринах встановлена його ефективність при введенні у рекомендованих виробником дозах та тривалості застосування при лікуванні:



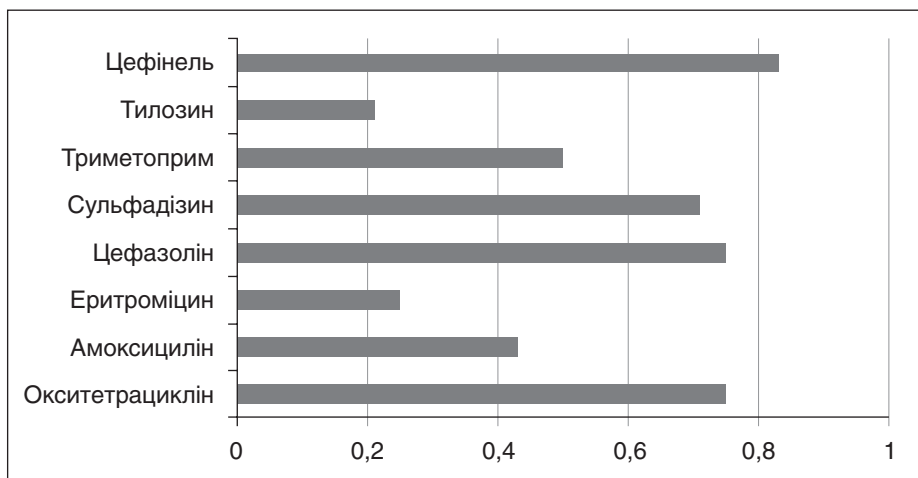
- молодняка великої та дрібної рогатої худоби, свиней, хворих на респіраторні захворювання бактеріальної етіології;
- собак з різними захворюваннями бактеріальної етіології;
- попередження ранньої смертності у одноденних курчат та індичок.

Результати проведених мікробіологічних досліджень показали високу антибактеріальну активність препарату Цефінель, виробництва ВАР "Київмедпрепарат", по відношенню до мікроорганізмів, що виділяли від хворих тварин.

За результатами проведених клінічних досліджень встановлено, що Цефінель активний щодо основних збудників

- Респіраторних захворювань у ВРХ: *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Streptococcus zooepidemicus*
- Міжпальцевих некробацильозів у ВРХ: *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus*

Результати дослідження чутливості до антибіотиків асоціації мікроорганізмів, виділеної з матеріалу (кров, гнійний ексудат з носових отворів), відібраного від 25-ти хворих на бронхопневмонію телят, наведені на діаграмі 1.



Чутливість до Цефінелю становить 83% від загальної кількості досліджених зразків.

Більшість виділених штамів пневмококів та ешеріхій виявилися чутливими до цефтіофуру, тоді як ізоляти золотистого стафілококу та синьогнійної палички проявили помірну чутливість до цього цефалоспоринового антибіотика).

Загалом, було проведено 59 визначень чутливості мікроорганізмів до цефтіофуру (25 тестів на антимікробну чутливість диско-дифузійним методом і 34 визначення мінімальної інгібуючої концентрації антибіотика).

Клінічне дослідження препарату Цефінель на телятах, хворих на бронхопневмонію, показало, що при внутрішньом'язевому введенні у дозі 1 мг діючої речовини на кг маси тіла тварини упродовж 3-5 діб цей антибактеріальний засіб є ефективним при лікуванні інфекцій дихальних шляхів у ВРХ, викликаних чутливими до цефтіофуру мікроорганізмами.

За результатами морфологічних, біохімічних та імунологічних показників крові досліджуваній препарат у рекомендованій виробником дозі не викликав порушень

гомеостатичного стану організму та не проявляв імуносупресивної дії.

Також були проведені клінічні дослідження препарату Цефінель на добових курчатах з метою вивчення впливу препарату Цефінель на приріст живої маси та збереженість курчат.

За результатами цих досліджень встановлено, що:

1. При застосуванні препарату Цефінель в добовому віці курчат, вакцинованих проти хвороби Марека, середні титри антитіл у дослідній групі були вище у 1,5 рази в порівнянні з контролем.
2. Груповий імунітет проти хвороби Марека на 21 добу становив у дослідній групі 75 %, тоді як в контролі – 40 %.
3. Протягом 21-ї доби у контрольній групі відсоток збереження становив 99,5 %, тоді як у контролі – 97 %.
4. Ефективність вакцинації проти хвороби Марека при одночасному застосуванні препарату Цефінель становила 75 %. Коефіцієнт вакцинації > 1,5.
5. Середня жива вага голови в дослідній групі курчат у порівнянні з контролем на 21-у добу була вища на 3,8%.

Цефінель в дозі 0,4-0,8 мл розчину (1 мл розчину містить 50 мг цефтіофуру) на 10 кг маси тіла, на собаках в умовах ветеринарних клінік міста Львова засвідчив високу ефективність щодо захворювань бактеріальної етіології, зокрема:

- при поліартритах (викликаних стафілококами);
- при шкірних інфекціях – поверхневих та глибоких піодерміях (ураження мали поліетіологічний характер – поряд з стафілококами були виявлені стрептококи, синьогнійна паличка і протей);
- при респіраторних захворюваннях (гнійних ринітах та інфекційному ларинготрахеїті ускладнених мікробною асоціацією стафілококів та стрептококів);
- гнійних ранах (ускладнених асоційованою інфекцією стафілококом, кишковою паличкою та протеем);
- при інфекціях сечовивідних шляхів (гострих циститів, зумовлених кишковою паличкою та протеем).

Побічних ефектів від застосування препарату Цефінель не було зафіксовано. Не зареєстровано жодного випадку загибелі тварин. За результатами морфологічних, біохімічних та імунологічних показників крові тварин, що приймали участь в випробуваннях, досліджуваний препарат у рекомендованій виробником дозі не викликав порушень гомеостатичного стану організму та не проявляв імуносупресивної дії.

За час активної роботи на ринку ветеринарних препаратів Корпорація «Артеріум» завоювала довіру ветеринарних лікарів, провізорів ветеринарних аптек та власників тварин. Про це свідчить кількість призначень лікарями ветеринарних препаратів Корпорації «Артеріум».

В планах Корпорації «Артеріум» подальший розвиток ветеринарного напрямку та розробка інноваційних продуктів для лікування як дрібних, так і сільськогосподарських тварин.

Дякуємо Вам за увагу до продукції, що виробляється Корпорацією «Артеріум»

## Література:

---

Закон України «Про ветеринарну медицину».

С. Йин Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных / Пер. с англ. – М.: ООО «Аквариум-принт», 2008. – 1024 с.: ил.

Н. В. Белородова, М. Б. Богданов, Т. В. Черненко Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. – М., 1999. – 144 с. ил.

Современный курс ветеринарной медицины Кирка / Пер. с англ. – М.: ООО «Аквариум-принт», 2005. – 1376 с.: ил.

В. А. Созинов, С. А. Ермолина Современные лекарственные средства для лечения собак и кошек. – М.: «Аквариум-принт», 2004. – 496 с.: ил.

Yancey RJ, Kinney ML, Roberts BJ, Goodenough KR, Hamel JC, Ford CW (1987). «Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation in vitro and in vivo in mice». Am. J. Vet. Res. 48 (7): 1050–3. PMID 3631686

В. В. Руппель Наиболее распространенные причины формирования бактериального воспаления кожи у собак. Лечебные меры. / Мир ветеринарии – № 3, 2012. – С.4-8

1. В. В. Сотников Использование антибиотиков цефалоспоринового ряда

<http://www.msд-animal-health.ru/publications/2010-11-17.aspx>

Hornish RE, Kotarski SF. Cephalosporins in veterinary medicine - ceftiofur use in food animals. Curr Top Med Chem. 2002 Jul;2(7):717-31. PMID: 12052187

Kausche FM, Robb EJ. A comprehensive review of ceftiofur sodium and hydrochloride formulations for treatment of acute bovine foot rot. Vet Ther. 2003 Spring;4(1):83-93. PMID: 12756639

Folz SD, Hanson BJ, Griffin AK, Dinvald LL, Swerczek TW, Walker RD, Foreman JH. Treatment of respiratory infections in horses with ceftiofur sodium. Equine Vet J. 1992 Jul;24(4):300-4. PMID: 1499539

Oliver SP, Gillespie BE, Headrick SJ, Moorehead H, Lunn P, Dowlen HH, Johnson DL, Lamar KC, Chester ST, Moseley WM. Efficacy of extended ceftiofur intramammary therapy for treatment of subclinical mastitis in lactating dairy cows. J Dairy Sci. 2004 Aug;87(8):2393-400. PMID: 15328260

Erskine RJ, Bartlett PC, VanLente JL, Phipps CR. Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle. J Dairy Sci. 2002 Oct;85(10):2571-5. PMID: 12416809

Yancey RJ Jr, Kinney ML, Roberts BJ, Goodenough KR, Hamel JC, Ford CW. Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation in vitro and in vivo in mice. Am J Vet Res. 1987 Jul;48(7):1050-3. PMID: 3631686

Звіт проведення клінічних досліджень препарату цефінель (порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г), виробництва ват «київмедпрепарат» (україна) на цільових тваринах. – ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів 2011. – 38 с.

Дж. Сэнфорд, Д. Гилберт, Дж. Гербердинг, М. Сэнде Антимикробная терапия. Справочник. Пер.с англ. – М.: Практика, 1996 – 224 с.

С. Патерсон Кожные болезни собак. – М.: «Аквариум Лтд», 2000. – 176 с., ил.

Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. Антибиотики: клиническая фармакология. – Смоленск: Амипресс 1994-208 с.

Б.Ф. Шуляк Руководство по бактериальным инфекциям собак. – М. «Олита», 2003. – Т.1 – 544 с., Т.2 – 608 с.

Г. О. Хмельницький, В. С. Хоменко, О. Г. Канюка Ветеринарна фармакологія. – Харків: вид-во «Парітет Лтд», 1995. – 480 с.

М. В. Косенко, П. П. Достоевський, А. В. Березовський Довідник ветеринарних препаратів і кормових добавок зарубіжного виробництва. – К.: Ветінформ: 1999, – 352 с.

И. Г. Березняков Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления. Клиническая антибиотикотерапия № 4 (12), август 2001  
CEPHALOSPORINS (Veterinary–Systemic) The United States Pharmacopeial Convention, 2007, <http://vetmed.tamu.edu/common/docs/public/aavpt/cephalosporins.pdf>

Donald C. Plumb Veterinary Drug Handbook. – Third Edition. – Iowa State University Press / Ames. – 1999 – P.929



ДЛЯ НОТАТОК

ДЛЯ НОТАТОК

ДЛЯ НОТАТОК



ДЛЯ НОТАТОК