

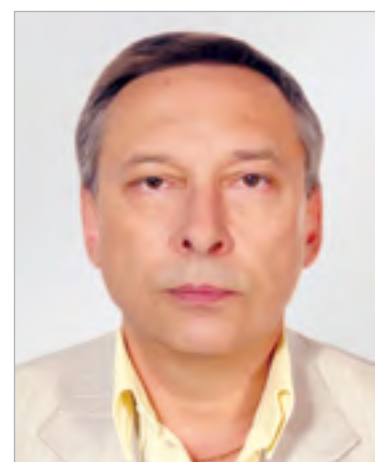
В.В. Ващук<sup>1</sup>, к. мед. н., Т.П. Кирик<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент, Т.В. Хомченко<sup>2</sup>, лікар-офтальмолог вищої категорії, М.І. Кушнірчук<sup>3</sup>, к. мед. н., Р.П. Байдала<sup>3</sup>, лікар-хірург вищої категорії

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Львівський центр легеневого здоров'я

<sup>3</sup> Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця»

# Цефоперазон і цефтріаксон: відмінності та вибір при лікуванні хірургічної інфекції



В.В. Ващук

Цефалоспорины займають провідну позицію серед усіх антимікробних препаратів за частотою використання. Популярність цих антибіотиків пояснюється багатьма чинниками: широким спектром антимікробної дії; бактерицидним механізмом дії; стійкістю до ферментних систем патогенів; доброю переносимістю і невеликою частотою побічних проявів; простотою та зручністю дозування. В останні роки до стандартних протоколів лікування включають цефалоспорины IV і V покоління, але в рутинній клінічній практиці найчастіше застосовуються препарати I-III покоління, найбільш відомими представниками яких є цефоперазон і цефтріаксон. У статті викладено порівняльну характеристику цих двох препаратів з огляду на вимоги сучасних стандартів.

**Ключові слова:** цефоперазон, цефтріаксон, раціональна антибіотикотерапія.

Антибіотики впродовж тривалого часу залишаються життєво необхідними препаратами, а правильний вибір стратегії антибіотикотерапії є визначальним компонентом якості медичного обслуговування вагомої частини пацієнтів хірургічного профілю. Серед значної кількості протимікробних засобів, запропонованих фармацевтичними компаніями, лідерами лікарських призначень і найчастішим об'єктом

багатоцентрових клінічних досліджень є цефалоспорины.

Цефоперазон, антибіотик із групи цефалоспоринов III покоління для парентерального застосування, уперше синтезований у 1978 році в Японії [1, 2]. Випуск препарату розпочала американська корпорація Pfizer під торговельною маркою Цефобід. На українському ринку цефоперазон представлений препаратом Гепацеф

(виробництво АТ «Київмедпрепарат», Корпорація «Артеріум»). За результатами численних клінічних досліджень виявлено, що цефоперазон швидко досягає терапевтичних концентрацій у рідинах та тканинах організму. Це, зокрема, асцитична та цереброспінальна рідини (особливо на фоні запального процесу), сеча, жовч та стінка жовчного міхура, мокротиння та легені, піднебінні мигдалики та слизова оболонка навколоносових

пазух, передсердя, нирки, сечовід, передміхурова залоза, матка та фаллопієві труби, кістки, кров пуповини та амніотична рідина. Цефоперазон виводиться із жовчю та сечею.

Концентрація препарату у жовчі досягає дуже високих рівнів (як правило, через 1-3 год після введення) та перевищує аналогічні концентрації у сироватці крові у 100 разів. Зареєстровано наступні концентрації препарату у жовчі – від

Продовження на стор. 12.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика цефтріаксону і цефоперазону

Властивості	Цефтріаксон	Цефоперазон
Механізм дії	Бактерицидний	Бактерицидний
<b>Чутливі збудники</b>		
Гр+	<i>S. aureus</i> (метицилін-чутливий), коагулазонегативні стафілококи (метицилін-чутливий), <i>Streptococcus pyogenes</i> (група А), <i>Streptococcus agalactiae</i> (група В), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococci</i> групи <i>Viridans</i>	<i>S. aureus</i> (штами, що продукують, та штами, що не продукують пеніциліназу), <i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (попередня назва – <i>Diplococcus pneumoniae</i> ), <i>Streptococcus pyogenes</i> (β-гемолітичний стрептокок групи А), <i>Streptococcus agalactiae</i> (β-гемолітичний стрептокок групи В), <i>Streptococcus faecalis</i> (ентерокок), β-гемолітичні стрептококи
Гр-	<i>B. burgdorferi</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Treponema pallidum</i>	<i>E. coli</i> , рід <i>Klebsiella</i> , рід <i>Enterobacter</i> , рід <i>Citrobacter</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>M. morganii</i> (раніше <i>Proteus morganii</i> ), <i>Providencia rettgeri</i> (раніше <i>Proteus rettgeri</i> ), рід <i>Providencia</i> , рід <i>Serratia</i> (включаючи <i>S. marcescens</i> ), рід <i>Salmonella</i> та <i>Shigella</i> , <i>P. aeruginosa</i> та деякі інші <i>Pseudomonas</i> , <i>A. calcoaceticus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> (штами, що продукують і не продукують β-лактамази), <i>N. meningitidis</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>Y. enterocolitica</i>
Анаероби		Грамположитивні та грампологіативні коки (включаючи рід <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> та <i>Veillonella</i> ); грампологіативні палички (включаючи рід <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> та <i>Lactobacillus</i> ); грампологіативні палички (включаючи рід <i>Fusobacterium</i> , багато штамів <i>B. fragilis</i> та інших представників роду <i>Bacteroides</i> )
<b>Види, які можуть набувати резистентності</b>		
Гр+	<i>S. epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Staphylococcus hominis</i>	
Гр-	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i> . Анаероби: <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i>	
<b>Резистентні мікроорганізми</b>		
Гр+	<i>Enterococcus</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i>	
Гр-	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . Анаероби: <i>C. difficile</i>	
Інші	<i>Chlamydia</i> spp., <i>Chlamydophila</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<b>Фармакокінетика</b>		
Виділення: нирками жовчю	50-60% 40-50%	20-30% 70%
Концентрація жовч/ сироватка крові	Невідомо	У 100 разів більше
Проникнення у ЦНС	Так	Так
Дози препарату	1-2 г на введення	1-2 г на введення, 4 г кожні 6-8 год при полірезистентній флорі*
Проникнення у грудне молоко	У незначній кількості	У незначній кількості
Застосування у дітей	Від 15 діб	Із перших днів
<b>Класифікація згідно Стандарту «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (наказ МОЗ № 1513 від 23.08.2023)</b>		
За WHO AWaRe	Група резерву (С)	Група спостереження (В)

\* Guidance on Diagnosis & Management of Carbapenem Resistant Gram-negative Infections, 2022 [https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload\\_documents/Diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_CROs.pdf](https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/upload_documents/Diagnosis_and_management_of_CROs.pdf)

В.В. Ващук<sup>1</sup>, к. мед. н., Т.П. Кирик<sup>1</sup>, Т.В. Хомченко<sup>2</sup>, М.І. Кушнірчук<sup>3</sup>, Р.П. Байдала<sup>3</sup><sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>2</sup>Львівський центр легеневого здоров'я<sup>3</sup>Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця»

# Цефоперазон і цефтріаксон: відмінності та вибір при лікуванні хірургічної інфекції

Продовження. Початок на стор. 11.

66 мкг/мл через 30 хв до 6000 мкг/мл через 3 год після внутрішньовенного введення 2 г препарату за умови збереження прохідності жовчних проток. Через 12 год після введення у різних дозах та різними способами підвищення концентрації цефоперазону у сечі пацієнтів із нормальною функцією нирок досягає у середньому 20-30%. Концентрації препарату у сечі понад 2200 мкг/мл визначаються через 15 хв після внутрішньовенного введення 2 г цефоперазону. Після внутрішньом'язового введення 2 г препарату максимальні концентрації у сечі становили приблизно 1000 мкг/мл. Повторне введення цефоперазону не призводило до кумуляції препарату у здорових добровольців. У пацієнтів із порушенням функції печінки період напіввиведення препарату із сироватки крові зростає, але зростає і виведення із сечею. У пацієнтів із нирковою та печінковою недостатністю цефоперазон може кумулюватися у сироватці крові. При нирковій недостатності максимальна концентрація у сироватці крові, площа під фармакокінетичною кривою, а також період напіввиведення із сироватки крові такі ж, як і у здорових добровольців.

Бактерицидна дія цефоперазону зумовлена сповільненням синтезу стінки клітини бактерії. Цефоперазон активний *in vitro* до великої кількості клінічно значущих мікроорганізмів. У той же час проявляє резистентність до дві багатьох β-лактамаз. Мікроорганізми, чутливі до цефоперазону: грампозитивні бактерії – *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, β-гемолітичний стрептокок груп А і В, багато штамів *Streptococcus faecalis*; грамнегативні мікроорганізми – *Escherichia coli*, рід *Klebsiella*, рід *Enterobacter*, рід *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, рід *Providencia*, рід *Serratia*, рід *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*; анаеробні мікроорганізми – роди *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, багато штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників роду *Bacteroides* [1].

Цефтріаксон, напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринових III покоління для парентерального введення із широким спектром антимікробної активності, уперше було синтезовано швейцарською компанією Hoffmann-La Roche, яка розпочала його випуск під торговою маркою Роцефін. Цефтріаксон використовується у клінічній практиці з 1982 року. При дослідженні фармакокінетичних властивостей препарату було встановлено, що після одноразового внутрішньом'язового введення 1 г антибіотика максимальна концентрація у крові досягається протягом 2-3 год після ін'єкції, при внутрішньовенному введенні – до закінчення ін'єкції. Біодоступність цефтріаксону становить 100% як при внутрішньовенному, так і при внутрішньом'язовому введенні. Високі концентрації препарату виявляються протягом більш ніж 24 год у більшості тканин і рідин організму, у тому числі

в легенях, серці, жовчовивідних шляхах, печінці, мигдаликах, середньому вусі, кістках; у рідинах організму – спинно-мозковій, плевральній і синовіальній рідині. Цефтріаксон проникає через плацентарний бар'єр, а також виділяється в грудне молоко. Період напіввиведення препарату в дорослих становить близько 8 год, у дітей перших 8 днів життя, а також в осіб віком >75 років – у середньому в 2-3 рази більший. Цефтріаксон не метаболізується і виводиться з організму в незміненому вигляді: 50-60% – нирками і 40-50% – із жовчю. В осіб із нирковою недостатністю відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення препарату при одночасному збільшенні виведення препарату із жовчю [2].

Цефоперазон має широкий спектр антимікробної дії проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa* і *Acinetobacter spp.* [1]. Цефоперазон має тривалий період напіввиведення, приблизно 2 год, що дозволяє застосовувати його двічі на день, і він широко використовувався (зокрема, у 1980-х роках) для лікування інфекцій у пацієнтів з імунітетом та нейтропенією. Цефоперазон входить до стандартних схем лікування при різних типах інфекцій, включаючи нозокоміальну пневмонію, інтраабдомінальні та гінекологічні інфекції, сепсис, інфекції у пацієнтів із фебрильною нейтропенією [1, 2].

Цефтріаксон діє бактерицидно, порушуючи синтез клітинної стінки бактерій. Проявляє високу активність до таких збудників: грампозитивні аероби – стафілококи (крім метицилін-нечутливих [метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*, MRSA]), стрептококи; грамнегативні аероби – *Moraxella*, *Enterobacter spp.*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Shigella*, нейсерії, сальмонелли, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*,

клебсієли, ерсинії, *Acinetobacter*; спірохети – *Borrelia burgdorferi* і біліда спірохета; а також анаероби – *Bacteroides* (чутливі до жовчі), клостридії (крім *Clostridium difficile*), фузобактерії, пептококи, пептострептококи. Дещо менше, ніж цефалоспорино I і II покоління, впливає на грампозитивні коки. Нечутливими до цефтріаксону є лістерія, ентерококи, легіонелли, *C. difficile*, туберкульозна паличка. Оскільки цефтріаксон краще зв'язується з білками плазми крові, його застосування не рекомендоване в немовлят, оскільки при цьому може спостерігатися вищий ризик гіпербілірубінемії новонароджених [3, 4, 6].

Основні відмінності двох антибактеріальних препаратів наведено у табл. 1 [1-3, 5, 7].

При проведенні порівняльного аналізу ефективності цефоперазону і цефтріаксону дослідники зосереджувалися на комбінованих формах антибіотиків (здебільшого з інгібіторами β-лактамаз) з огляду на недостатню клінічну і бактеріологічну ефективність монопрепаратів [3, 5, 6-9, 11-13, 15].

Х. Хін et al. проаналізували вибірку з 285 пацієнтів із бактеріальною інфекцією дихальних і сечовивідних шляхів, які були залучені до багатоцентрового відкритого контрольованого клінічного дослідження. Виділені у пацієнтів патогени характеризувалися високою стійкістю до цефтріаксону і цефоперазону, при цьому після триденної терапії клінічний стан хворих суттєво не покращувався. Отримані в подальшому показники клінічної ефективності склали 85,07% у групі цефтріаксону та 79,84% у групі цефоперазону, показники ерадикації бактерій досягали рівня 83,58% і 83,72%, а частота несприятливих проявів становила 7,48% і 7,80% відповідно. На думку авторів, цефтріаксон проявляє аналогічні цефоперазону ефективність і рівень

побічних ефектів при лікуванні середніх і тяжких бактеріальних інфекцій, спричинених резистентними штамми. При визначенні чутливості *in vitro* визначалася вища активність цефоперазону до *E. aerogenes*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* порівняно із цефтріаксоном. Загалом, дослідники дійшли висновку, що цефоперазон можна вважати рекомендованою комбінацією з активністю проти патогенів, які продукують β-лактамази розширеного спектра (ESBL), із доведеною клінічною ефективністю при різних проявах інфекції [11]. Чутливість *in vitro* виділених штамів до цефоперазону і цефтріаксону наведено в табл. 2.

Мінімальна інгібуєча концентрація в більшості протестованих мікробних штамів була зівставною в обох досліджуваних групах за умови відсутності інгібітора β-лактамаз. Усі ізоляти у цьому дослідженні були β-лактамазо-позитивними, хоча конкретні типи β-лактамази визначені не були. Було зазначено, що *Enterobacteriaceae* є одними з найважливіших для людини бактеріальних збудників. Ці мікроби складають приблизно 65% усіх грамнегативних бактерій, і 47% усіх ізолятів верифікуються в лікарнях азійського регіону. Продукція β-лактамаз розширеного спектра підвищує протимікробну стійкість багатьох видів *Enterobacteriaceae* та спричиняє поширення мультирезистентних штамів.

Згідно з даними дослідження, за наявності сульбактаму в фармакологічних засобах клінічна і бактеріологічна ефективність препаратів відзначалася на паритетних рівнях. Дещо інша картина спостерігалася при порівнянні цефоперазону і цефтріаксону без захисту інгібіторами β-лактамаз. Якщо за наявності штамів *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. aureus*, *S. haemolyticus* мінімальна інгібуєча концентрація була однаковою, то за наявності *E. cloacae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* інгібуєчий вплив цефоперазону був вищим, і, відповідно, дослідники констатували очікувано вищу клінічну та бактеріологічну ефективність у рутинній практиці. Автори зазначали, що цефтріаксон сам по собі не має достатньої активності проти *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Лише в комбінації з інгібітором β-лактамаз він набуває антимікробної активності стосовно вищезазначених збудників. Пацієнти, які отримували цефтріаксон, мали незначно вищий рівень пов'язаних із препаратом клінічних побічних явищ порівняно з пацієнтами, у яких застосовували цефоперазон (10,42% проти 7,09%,  $p=0,3212$ ) [12-15].

А. Уллах et al. за результатами власних досліджень оцінили стійкість та порівняльну активність різних цефалоспоринових III покоління проти *P. aeruginosa*. Для цього використовували модифікований метод Кірбі – Бауера з метою визначення чутливості *in vitro* штамів *P. aeruginosa* з різних медичних закладів до шести цефалоспоринових III покоління (цефоперазон, цефтазидим, цефтизоксим, цефотаксим, цефтріаксон і цефіксим). Результати показали, що цефоперазон проявляв найвищу ефективність (80% чутливих патогенів), тоді як другим за ефективністю препаратом був цефтазидим (чутливість – 70%). Цефотаксим

Таблиця 2. Чутливість *in vitro* виділених штамів до цефоперазону і цефтріаксону (модифіковано за Х. Хін та співавт., 2013) [11]

Штами	Цефоперазон	Цефтріаксон
<i>E. coli</i> (153) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	64 128	64 128
<i>K. pneumoniae</i> (22) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	64 128	64 128
<i>E. cloacae</i> (18) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	32 128	64 128
<i>E. aerogenes</i> (13) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	64 128	64 128
<i>Proteus spp</i> (6) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	64-32 128-32	32-16 128-32
<i>A. baumannii</i> (12) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub> MIC <sub>i</sub>	32 128 128-4	32 128 128-8
<i>P. aeruginosa</i> (10) MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	32 128	64 128
<i>S. aureus</i> (5) MIC <sub>i</sub>	64-32	64-32
<i>S. haemolyticus</i> (9) MIC <sub>i</sub>	64-32	64

Примітка: MIC<sub>50</sub> – мінімальна інгібуєча концентрація, необхідна для пригнічення росту 50% мікроорганізмів; MIC<sub>90</sub> – мінімальна інгібуєча концентрація, необхідна для пригнічення росту 90% мікроорганізмів; MIC<sub>i</sub> – діапазон мінімальної інгібуєчої концентрації.



і цефтизоксим продемонстрували проміжну активність на рівні 16,8% і 20% відповідно. Цефіксим і цефтріаксон не показали жодної підтримуючої активності (чутливість – 0%). На думку авторів, отримані дані є важливим чинником для вибору відповідного цефалоспоринолу при лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими *P. aeruginosa*. У якості препарату першої лінії рекомендують цефоперазон, другої і третьої лінії – цефтазидим і цефотаксим відповідно [16].

У доступних наукових джерелах існують повідомлення про позитивний вплив молекули цефтріаксону в комбінації з динатрієм етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA) на чутливість грамнегативних збудників. Так, у роботі S. Chaudhuri і S. Gupta була продемонстрована ефективність цефтріаксону і EDTA на респіраторні ізоляти із встановленням наступних закономірностей: 64% ізолятів *A. baumannii* були чутливими до цефтріаксону в комбінації з EDTA. Найвищий рівень резистентності спостерігався для піперациліну/тазобактаму, амоксициліну/клавуланату та цефоперазону. Усі клінічні ізоляти *Pseudomonas* були чутливими до цефтріаксону/сульбактаму + EDTA. Гематологічні ізоляти, а саме *Acinetobacter*, у 25% випадків проявляють чутливість до цефтріаксону + EDTA порівняно з 13% чутливістю до цефоперазону. При дослідженні ізолятів сечі було виявлено, що 78% ізолятів *E. coli* проявляли достатню чутливість до цефтріаксону/сульбактаму + EDTA. За даними авторів, комбінація цефтріаксону/сульбактаму та динатрію едетату була ефективною проти збудників, виділених із респіраторного секрету, крові та сечі, які проявляли стійкість до багатьох інших антибіотиків. Ймовірно, що такі результати властиві лише для обмеженого регіону дослідження, і спектр чутливості штамів до даного засобу буде відрізнятися в інших країнах [3]. Підтвердженням є результати роботи Tsung-Ta Chiang et al. з дослідження антимікробного впливу цефоперазону стосовно клінічно значущих мікроорганізмів у медичних центрах Тайваню (табл. 3) [10].

Як видно з наведених даних, цефоперазон продемонстрував високу активність проти *P. aeruginosa* та *A. baumannii* complex. Крім того, він зберігає певний рівень активності проти *E. coli* та *K. pneumoniae* і частково до карбапенем-резистентного штаму *A. baumannii*. Достатня активність щодо грамнегативної флори суттєво розширює спектр клінічного застосування цефоперазону, включаючи випадки ранової інфекції (у тому числі вогнепальні поранення), пневмонії, ураження сечовивідної системи та жовчних шляхів [10].

Одним із визначальних компонентів забезпечення належної ефективності антибіотикотерапії є проведення преавторизації призначення кожного препарату шляхом віднесення його до однієї із трьох груп:

1) **група А** (група доступу) – антибіотики, які лікар може призначати самостійно для лікування і профілактики

інфекційних захворювань відповідно до затверджених протоколів або алгоритмів лікування;

2) **група В** (група спостереження) – призначення має бути погоджено клінічним провізором, у тому числі шляхом впровадження в лікувальному закладі нових клінічних протоколів емпіричної антибіотикотерапії;

3) **група С** (група резерву) – резервні антибіотики, призначення яких має бути узгоджено із клінічним провізором шляхом заповнення форми преавторизації групи резерву.

Адміністрування використання антибіотиків має вирішальне значення для ефективного лікування інфекційних захворювань, захисту пацієнтів від потенційної шкоди, заподіяної нераціональним використанням антибіотиків, та боротьби з антибіотикорезистентністю. Програми адміністрування є особливо актуальними в хірургічних відділеннях, де майже кожне оперативне втручання потребує призначення антибактеріальних препаратів [17]. У дослідженнях, проведених у 2021 році, було виявлено, що впровадження програм адміністрування сприяло зменшенню призначень антибіотиків на 31%. Дана програма управління включала попередній збір матеріалу у пацієнтів для мікробіологічного дослідження, на основі результатів якого призначали антибактеріальні препарати.

У рамках дослідження також вивчали ефективність раннього переходу від внутрішньовенного до перорального застосування окремих препаратів, оптимізацію та коригування дози в пацієнтів із порушенням функції нирок і печінки. Також наголошувалося, що емпіричне використання антибіотиків обґрунтоване лише за наявності чітких рекомендацій, тоді як збір відповідних зразків для посіву має виконуватися до початку емпіричного лікування, яке після отримання результатів має піддаватися корекції. Призначення антибактеріальних препаратів передбачає командний підхід за участю хірурга, клінічного фармацевта та спеціаліста з інфекційних захворювань [18].

Згідно із класифікацією AWaRe, виділяють три групи антибактеріальних препаратів:

• **Група А** (доступні) – ефективні та широко вживані антибіотики з низьким потенціалом до швидкого розвитку резистентності серед патогенів-мішеней. Є препаратами I та II ліній терапії при переважній більшості бактеріальних захворювань. Представники групи А: пеніциліни, амоксицилін/клавуланат, клоксацилін, цефалексин, триметоприм, гентаміцин, метронідазол. Антибіотики групи А мають вузький спектр дії, меншу вартість, хороший профіль безпеки та, загалом, низький потенціал резистентності. Їх часто рекомендують як емпіричні варіанти першого або другого вибору лікування поширених інфекцій.

• **Група В** (спостереження) – антибіотики високого пріоритету для хірургічної

практики, використовуються як I і II лінії терапії при визначеному переліку захворювань, що викликані певними збудниками. До цієї групи відносять: цефтріаксон, цефтазидим, цефіксим, азитроміцин, еритроміцин, кларитроміцин, ванкоміцин, ципрофлоксацин, меропенем, піперацилін/тазобактам. Ці препарати мають ширший спектр дії і, як правило, вищу ціну. Рекомендації стосовно їх використання – лише як варіант першого вибору у пацієнтів із тяжкими клінічними проявами або при інфекціях, спричинених патогенами з вищою ймовірністю резистентності до антибіотиків групи А (наприклад, інфекції верхніх сечових шляхів).

• **Група С** (резерв) – препарати, що використовуються як остання лінія за умови неефективності попередньої терапії або при контакт з мультирезистентними збудниками. До групи С відносять наступні антибіотики: цефідерол, цефтазидим/авібактам, фосфоміцин (парентеральний), лінезолід, меропенем/ваборбактам, плазоміцин, поліміксин/колістин [19].

У країнах Східної Європи 64% препаратів від усіх призначених антибіотиків належать до групи В. Зокрема, цефтріаксон призначається у 24% випадків при стаціонарному лікуванні та у 34% – для профілактики в хірургії. Натомість результати деяких досліджень показали, що цефалоспоринолу не є ефективними у третині клінічних випадків [20, 21].

Слід зауважити, що в інструкції (згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1614 від 3 серпня 2021 року) із впровадження адміністрування антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, зазначено, що за антимікробною активністю цефтазидим переважає цефоперазон [22]. Аналізуючи положення Наказу, автори звернули увагу, що у Додатку 2 представлено схему переведення пацієнта з парентеральної (внутрішньовенної) на ентеральну лікарську форму стосовно лише цефтріаксону. Так, вказано на можливість переходу з парентеральної форми цього препарату на пероральний прийом амоксициліну/клавуланату або цефалексину. Слід звернути увагу, що саме цефтріаксон віднесено до препаратів резерву, тоді як цефоперазон перебуває у пріоритетній позиції – у групі спостереження. У Додатку 5 до Наказу при оцінці профілю безпеки антимікробних препаратів зазначено, що цефтріаксон може призводити до псевдохолелітазу як типової побічної реакції, панцитопенії та гемолітичної анемії (більш рідкісні небезпечні для життя реакції), зумовлює селекцію продуцентів β-лактамаз розширеного спектра, спричиняє антибіотик-асоційовану діарею і псевдомембранозний коліт, що вимагає відповідних заходів профілактики та контролю.

З метою зниження розповсюдження мікроорганізмів із мультифакторною резистентністю до антибактеріальних препаратів, відповідно до існуючих стандартів, не рекомендовано [19, 20]:

• використовувати цефалоспоринолу III покоління для емпіричної антибіотикотерапії при інфекційних хворобах, пов'язаних із наданням медичної допомоги (ІПНМД). Першочергове використання піперациліну/тазобактаму або іміпенему/циластатину може сприяти зниженню частоти виділення ESBL;

• призначати антибактеріальні препарати проти *P. aeruginosa* (цефепім, цефтазидим, цефоперазон, піперацилін/тазобактам, іміпенем/циластатин, меропенем)

за умови відсутності підтвердження наявності інфекційної хвороби, спричиненої *P. aeruginosa*;

• призначати цефтріаксон із метою лікування тяжких інфекційних хвороб, що спричинені MRSA (наприклад, бактеріємія, пневмонія), інфекційних хвороб, що спричинені *Enterobacter spp.* (оскільки серед цих збудників відзначається висока поширеність продуцентів лактамаз класу Amp-C);

• призначати цефтріаксон передчасно народженим немовлятам (термін гестації <37 тижнів).

Таким чином, порівняльний огляд цефтріаксону і цефоперазону доводить, що ці два цефалоспоринолу III покоління залишаються в арсеналі лікування хірургічної інфекції. Утім існує низка суттєвих відмінностей щодо їх застосування, зокрема те, що цефтріаксон не має достатньої активності проти *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Також, на відміну від цефоперазону, який входить до групи спостереження, цефтріаксон відноситься до препаратів резерву. Згідно з аналізом даних, профіль безпеки є кращим у цефоперазону, тоді як тривале застосування цефтріаксону в медичних установах у якості антибіотикопрофілактики та антибіотикотерапії призводило до зниження ефективності й високого ймовірного ступеня резистентності до нього проблемних збудників хірургічної інфекції на сучасному етапі.

Спрощене застосування цефтріаксону – один раз на добу (завдяки тривалому періоду напіввиведення порівняно зі складними схемами застосування інших протимікробних препаратів) – надає перевагу парентеральному введенню як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах. Підтверджений профіль фармакокінетики та безпеки закріпили цефтріаксон у якості препарату вибору серед інших цефалоспоринолу при лікуванні серйозних як поза-, так і внутрішньолікарняних інфекцій [12]. Усе це призвело до появи низки резистентних штамів внаслідок широкого його застосування як профілактичного й лікувального засобу та відповідного зростання частоти такого загрозливого ускладнення, як псевдомембранозний коліт, спричинений *C. difficile*. Згідно з наказом МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», цефоперазон віднесено до групи спостереження (В), а цефтріаксон – до групи резерву (С), що, відповідно, вносить корективи до обмежень його застосування в лікарській практиці.

Таким чином, при порівнянні цефтріаксону і цефоперазону відзначено, що ці антибактеріальні препарати III покоління залишаються в арсеналі лікування пацієнтів із хірургічною інфекцією. Проте існує низка суттєвих відмінностей у їх застосуванні: цефтріаксон не має достатньої активності проти *A. baumannii* та *P. aeruginosa* і відноситься до препаратів резерву. Водночас цефоперазон, який також характеризується суттєво кращим профілем безпеки, віднесений до групи спостереження. Використання цефоперазону (як монопрепарату, так і комбінованих форм) є пріоритетним вибором антибіотикотерапії в сучасних умовах, при ранових інфекціях, бойових вогнепальних пораненнях, пневмонії, інтраабдомінальних інфекційних процесах, ураженнях сечовивідної системи.

Таблиця 3. Антимікробна активність цефоперазону до мультирезистентних грамнегативних бактерій (за Tsung-Ta Chiang et al., 2016)[10]

Патогени	n	Цефоперазон		
		Ч	ПЧ	Р
ESBL-продукуючі <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	88	30,8	1,1	68,1
	89	13,5	16,9	69,7
Карбапенем-резистентні <i>A. baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i>	270	0	0	100
	23	0	0	100

Примітка: Ч – чутливі штами; ПЧ – помірно-чутливі штами; Р – резистентні штами.