

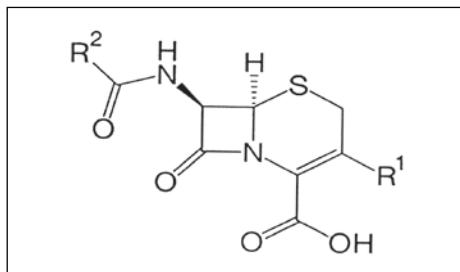


دانستنی‌هایی درباره سفالوسپورین‌های نسل پنجم

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

سفهه‌بیم (نسل ۴) می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها عمدهاً از طریق ادرار دفع می‌شوند و به این جهت در بیماران با کلیه‌های نارسا، دوز آن‌ها باید تعدیل شود. سفوپیازون (نسل ۳) و سفتري‌آکسون (نسل ۳) عمدهاً از طریق صفراء دفع می‌شوند و از این رو، در بیماران کلیوی نیازی به تعدیل دوز آن‌ها نمی‌باشد.



شکل ۱ - ساختار عمومی سفالوسپورین‌ها

۱ - سفالوسپورین‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکtam هستند (شکل ۱) که با مهار کردن PBPs (پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین) در سلول‌وال باکتری‌های حساس به آن‌ها، سنتز سلول‌وال را مهار کرده و باعث کشته شدن آن‌ها می‌شوند. این آنتی‌بیوتیک‌ها در پنج نسل طبقه‌بندی می‌شوند. سفالوسپورین‌ها در اکثر بافت‌ها وارد مایع خارج سلولی (ECF) می‌شوند (به‌ویژه در صورت وجود التهاب که باعث افزایش نفوذ می‌شود). سفالوسپورین‌ها به مایع داخلی سلولی (ICF) و مایع زجاجیه نفوذ خیلی کم دارند. سفالوسپورین‌هایی که برای درمان منزه‌یافت با غلظت بالا وارد مایع مغزی نخاعی می‌شوند شامل سفتري‌آکسون (نسل ۳)، سفوتاکسیم (نسل ۳)، سفتازیدیم (نسل ۳) و

۲- باکتری‌ها توانایی زیاد برای ایجاد مقاومت در برابر خدباکتری‌ها دارند. در دو دهه گذشته بروز مقاومت باعث کاهش توانایی داروی خدباکتری با ارزش شده است.

برای اولین بار در دهه ۱۹۶۰، استافیلوكوک طالی مقاوم به متیسیلین (MRSA) از محیط کشت جدا شد و سپس به صورت پاتوژن nosocomial (باکتری بیماری‌زا) که از بیمارستان کسب می‌شود) درآمد. ظهور MRSA در محیط خارج از بیمارستان، اهمیت این نوع باکتری را صد چندان کرده است.

۳- MRSA همچنین باعث افزایش MIC برای ونکومایسین شده و سویه‌های مقاوم به ونکومایسین استافیلوكوک طالی ایجاد شده و بروز آن‌ها همراه با افزایش عارضه‌زایی و مرگ‌ومیر ناشی از MRSA شده است. امروزه SSTI به صورت عامل اصلی ایجاد عفونت‌های (Skin Soft Tissue Infection) و یکی از علت‌های بروز نومونیای نکروزه‌کننده درآمده است.

۴- خوشبختانه در دهه گذشته داروهای آترناتیو ونکومایسین برای درمان عفونت‌های گرم مثبت MDR (Multiple Drug Resistant) تولید شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها لینه‌زولید، داپتامایسین، استرپتوگرامین، تایگه‌سايكلين، تلاوانسین، اوریتاوانسین و سفالوسپورین‌های نسل پنجم (سفتارولین، سفتوبیبرول و سفتولوزان) می‌باشند.

۵- سفتارولین (Teflaro) یک سفالوسپورین نسل پنجم است که اثر باکتریسیدی علیه MRSA و بر عکس سایر آترناتیو‌های ونکومایسین، مثل لینه‌زولید که بیشتر علیه گرم مثبت‌ها مؤثر است و با مصرف طولانی، ترومبوسیتوپنی و نوروپاتی محیطی

ایجاد می‌کند، طیف وسیع داشته و علیه اکثر گرم مثبت‌ها و بعضی از گرم منفی‌ها مثل سودوموناس آئرزوژنوزا، انواع آسینتوباکتر و انواع بیهوازی مؤثر است. آترناتیوهای دیگر تله‌وانسین و اوریتاوانسین هستند که علیه سودوموناس بی‌اثر بوده و به علت تجمع در استخوان بر عکس سفالوسپورین‌ها، مصرف آن‌ها در دوران حاملگی منوع است. در مقایسه با داپتومایسین نیز، داپتومایسین در عفونت‌های ریوی بی‌اثر است. سفتارولین علیه باکتری‌های گرم مثبت MDR مثل MRSA و VRSA مؤثر می‌باشد.

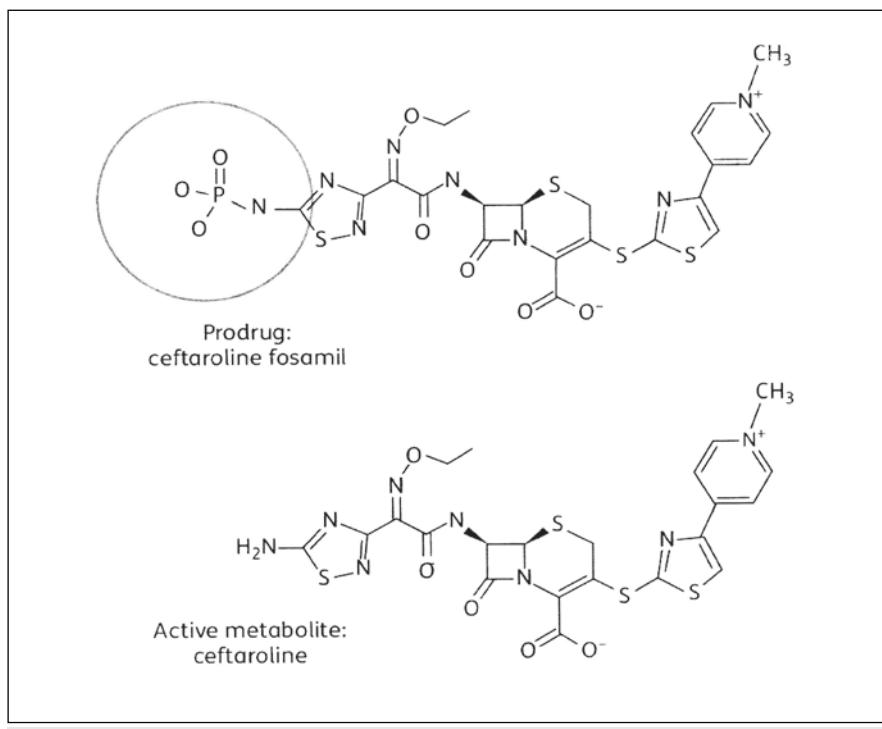
۶- دو نکته مهم درباره سفتارولین این است که اولاً علیه باکتری‌های پاتوژن در ریه (مثل استرپتوکوکوس نومونیایی MDR) و استافیلوكوک‌های مقاوم به لینه‌زولید و داپتومایسین مؤثر می‌باشد. ثانیاً بین داروهای Anti-MRSA اثر انحصاری بر پاتوژن‌های گرم منفی در دستگاه تنفس (مثل هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس) دارد.

۷- در حال حاضر، سفتارولین یکی از سالم‌ترین سفالوسپورین‌ها است که مقاومت به آن، بهویژه بین گرم مثبت‌ها خیلی کم است. FDA سفتارولین را برای درمان عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم و نومونیایی کسب شده از محیط تأیید کرده است. با توجه به این که سفتارولین علیه باکتری‌های مولد بتالاکتامازهای طیف گسترده (ESBL) بی‌اثر است، برای افزایش طیف اثر آن، مصرف توأم آن با مهارکننده‌های بتالاکتاماز (بهویژه آوی‌باکلام) در حال بررسی می‌باشد.

۸- مکانیسم اثر سفتارولین: به طوری که اشاره شد سفالوسپورین‌ها با اتصال به PBP2، باعث مهار کراس‌لینکینگ و نهایتاً مهار ساخته شدن

نیمه عمر سفتارولین فوزامیل ۴ ساعت و نیمه عمر سفتارولین $4/2$ ساعت، حجم توزیع سفتارولین $۰/۳۷\text{ kg}$ و غلظت آن در بافت ریه تقریباً نصف غلظت پلاسمایی است. پس از تولید سفتارولین از سفتارولین فوزامیل، قسمت کوچکی از سفتارولین به متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود که همراه داروی دست نخورده از ادرار دفع می‌شوند. مقادیر بسیار کمی از سفتارولین از صفرا و روده دفع می‌شود. سفتارولین تأثیری روی سیستم سیتوکرم P450 نداشته و بنابراین، در متابولیسم داروها توسط این سیستم مداخله نمی‌کند.

سلول در باکتری‌ها می‌شوند. در MRSa به جای PBP-2، نوع جهش‌یافته آن (PBP2a) وجود دارد که از اتصال آنتی‌بیوتیک‌های بتا- لاکتام به این جایگاه جلوگیری کرده و مانع مهار کراس‌لینکینگ می‌شود. سفتارولین با داشتن زنجیر جانبی اتوکسی‌ایمینو، به PBP2a دسترسی پیدا کرده و به آن متصل می‌شود.
۹- فارماکوکیتیکس سفتارولین: سفتارولین فوزامیل یک پیش داروی محلول در آب است که در پلاسما توسط فسفاتازها به سرعت هیدرولیز شده و تولید متابولیت فعال یعنی سفتارولین می‌کند (شکل ۲).



شکل ۲- ساختار شیمیایی پیش دارو و متابولیت فعال سفتارولین

جدول ۱ - دوز درمانی سفتارولین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی

Creatinine clearance (ml/min)	Dosage regimen
> 50	No dosage adjustment necessary
> 30 and = 50	400 mg every 12 hours
= 15 and = 30	300 mg every 12 hours
< 15 (End - stage renal disease). including Haemodialysis	200 mg every 12 hours

۱۲ - شکل دارویی سفتارولین به صورت ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم پودر در ویال های ۲۰ میلی لیتری است که پس از حل شدن برای تزریق وریدی رقیق شده و در عرض یک ساعت انفوژه می شود.

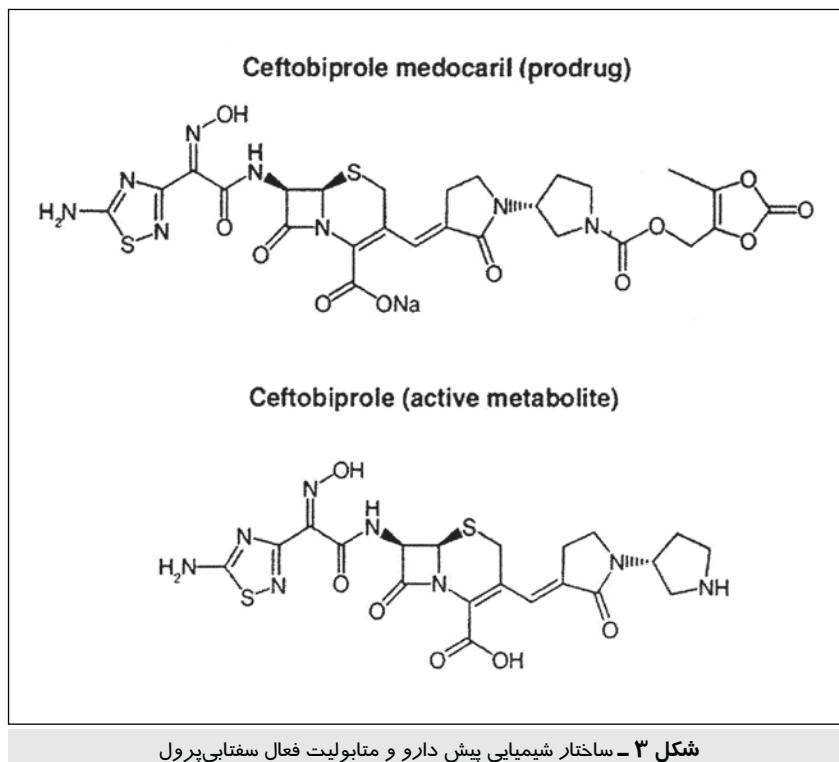
۱۳ - عوارض جانبی سفتارولین: سفتارولین داروی بسیار سالم است. عادی ترین اثر جانبی آن، تهوع، سردرد، اسهال، خارش و بثورات پوستی هستند. آرژی شدید با این دارو گزارش شده است. بنابراین، به ویژه در بیماران با سابقه آرژی باید همه

۱۰ - نارسایی کبدی تأثیری در دوز درمانی سفتارولین نداشته ولی نارسایی کلیوی کلیرانس سفتارولین و متابولیت آن را به ترتیب ۸۵ و ۸۴ درصد کاهش می دهد و بنابراین، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی دوز آن باید تعدیل شود. جدول (۱) مقادیر مورد نیاز این دارو را با توجه به کلیرانس کره آتنی نین بیمار نشان می دهد.

۱۱ - موارد مصرف دو دوز سفتارولین در جدول (۲) نشان داده شده است.

جدول ۲ - دوز و دوره درمان با سفتارولین برای درمان SSSIs و نومونیا باکتریال کسب شده از محیط

Infection	Dosage	Frequency	Infusion (time)	Recommended duration of total antimicrobial treatment
Acute bacterial skin and skin structure infection	600 mg	Every 12 hours	1	5 - 14 days
Community acquired bacterial pneumonia	600 mg	Every 12 hours	1	5 - 7 days



شکل ۳ – ساختار شیمیایی پیش دارو و متabolیت فعال سفتوبیپرول

گرم مثبت مثل MRSA و سویه‌های MRSA کم حساس به لینه‌زولید، داپتومایسین و ونکومایسین مؤثر می‌باشد. این آنتی‌بیوتیک همچنین فعالیت بسیار خوب علیه استرپتوکوکوس نومونیا (سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین و سفتتری‌آکسون) دارد. سفتوبیپرول علیه آنتروکوکوس فکالیس مؤثر بوده ولی اثری بر آنتروکوکوس فاسییوم ندارد. از باکتری‌های گرم منفی، هموفیلوس آنفلوانزا (مقاوم به آمپی‌سیلین)، سودوموناس آئروژینوزا و سویه‌های اشريشیاکلی، کلبسیلا پنومونیا و پروتئوس میراپیلیس غیر مولد ESBL به سفتوبیپرول حساس هستند. سفتوبیپرول

جوانب احتیاط مثل سفالوسپورین‌های دیگر به کار گرفته شود.

۱۴- سفتوبیپرول (Zevtera) نیز سفالوسپورین نسل ۵ است که به صورت پرودراگ سفتوبیپرول مدوکاریل (شکل ۳) با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت در عرض ۲ ساعت از راه وریدی تزریق می‌شود. سفتوبیپرول عمدتاً از کلیه دفع می‌شود و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیاز به تعدیل دوز دارد.

۱۵- طیف ضدبacterی سفتوبیپرول: سفتولیپرول
آنٹی‌بیوتیک طیف گسترده است که علیه پاتوژن‌های

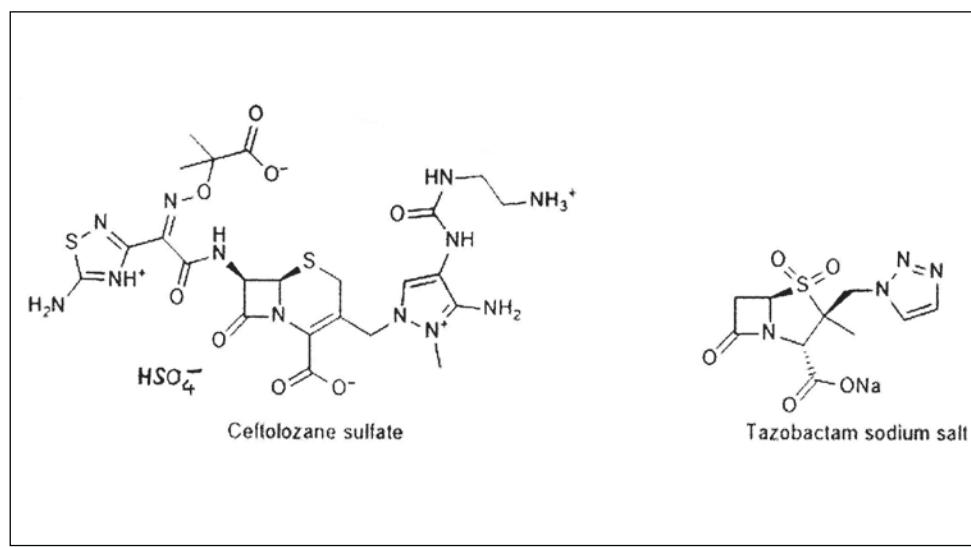
پنجم جدیدی است که همراه با تازوباکتام با نام برنده Zarbaxa (شکل ۴) به صورت یک fixed dose combination عفونت‌های گرم منفی شدید مثل عفونت‌های شکمی، عفونت‌های دستگاه ادراری و عفونت‌های سودوموناسی MDR مصرف می‌شود.

دوز درمانی سفتولوزان / تازوبابکتام برای بیماران با کلیرانس کره‌آتنین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه ۷۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت داخل وریدی می‌باشد. دوز دارو در بیماران با کلیرانس کره‌آتنین ۱۵ تا ۲۹ میلی‌لیتر در دقیقه نصف دوز یاد شده و در بیماران ESRD که تحت دیالیز باشند، یک دوز حمله ۷۵۰ میلی‌گرمی و به دنبال آن هر ۸ ساعت دوز نگهدارنده ۱۵۰ mg در طول مدت دیالیز تزریق می‌شود.

مثل همه سفالوسپورین‌های نسل ۱ و ۲ و ۳ و ۴، علیه سویه‌های مولد ESBL بی‌اثر است.

۱۶ - موارد مصرف سفتوبیپرول شامل عفونت‌های ایجاد شده با نومونیای کسب شده از بیمارستان (hospital-acquired pneumonia) و نومونیای کسب شده از محیط (community-acquired pneumonia) است. نشان داده شده که اثر این دارو در نومونیای کسب شده از بیمارستان بهتر از اثر سفتازیدیم + لینه‌زولید بوده و در نومونیای کسب شده از محیط به اندازه سفتری‌اکسون + لینه‌زولید مؤثر است. مورد مصرف دیگر سفتوبیپرول در درمان عفونت‌های پوستی و بافت‌های زیرپوستی شدید (CSSSIs) و عفونت‌های پا در بیماران دیابتی می‌باشد.

۱۷ - سفتولوزان، سفالوسپورین نسل



شکل ۴ - ساختار شیمیایی اجزای تشکیل‌دهنده Zarbaxa

منابع

1. Anderson SD. Ceftobiprole: An Extended - Spectrum Anti - methicillin - Resistant staphylococcus aureus cephalosporin. Ann Pharmacother 2008; 42(6): 806 - 816.
2. Duplessis C. Ceftaroline: A new cephalosporin with activity against methicillin - resistant staphylococcus aureus (MRSA). Clin Med Rev Ther 2011; 10: 1 - 18.
3. Garau J. Fourth - generation cephalosporins: a review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. Clin Microbiol Infect 1997; S87 - S101.
4. Gaikwad N. Ceftaroline fosomil - A new arrow in quiver against MRSA. VJIM 2017; 22: 66 - 69.
5. Monogue ML . Population pharmacokinetics and safety of ceftolozane - Tazobactam in adult cystic fibrosis patients admitted with acute pulmonay exacerbation. Antimicrob Agents Chemother 2016; 40(11): 6576 - 6584.
6. Severt DM. Vancomycin - resistant staphylococcus aureus in the united states. 2002 - 2006. Clin Infect Dis 2008; 46(5): 668 - 674.
7. [https://phamafactz.com/fifth-generation-cephalosporin-swhat are they?](https://phamafactz.com/fifth-generation-cephalosporin-swhat-are-they?)

