

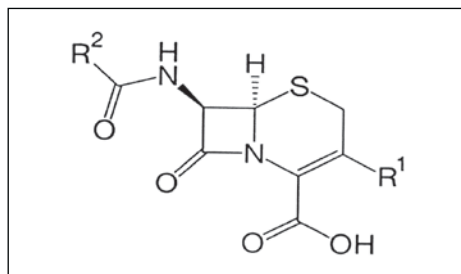


دانستنی‌هایی درباره سفالوسپورین‌های نسل پنجم

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

سفه‌پیم (نسل ۴) می‌باشند. این آنتی‌بیوتیک‌ها عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند و به این جهت در بیماران با کلیه‌های نارسیا، دوز آن‌ها باید تعدیل شود. سفوپزازون (نسل ۳) و سفتری‌آکسون (نسل ۳) عمدتاً از طریق صفرا 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 - لاکتام هستند (شکل ۱) که با مهار کردن PBPs (پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین) در سل‌وال باکتری‌های حساس به آن‌ها، سنتز سل‌وال 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 مننژیت با غلظت بالا وارد مایع مغزی نخاعی می‌شوند شامل سفتری‌آکسون (نسل ۳)، سفوتاکسیم (نسل ۳)، سفتازیدیم (نسل ۳) و

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

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

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

۴- خوش‌بختانه در دهه گذشته داروهای آلترناتیو ونکومايسين برای درمان عفونت‌های گرم مثبت MDR (Multiple Drug Resistant) تولید شده‌اند که مهم‌ترین آن‌ها لینه‌زولید، داپتامایسین، استرپتوگرامین، تایگه‌سایکلین، تالووانسین، اوریتاوانسین و سفالوسپورین‌های نسل پنجم (سفتارولین، سفتوبی‌پرول و سفتولوزان) می‌باشند.

۵- سفتارولین (Teflaro) یک سفالوسپورین نسل پنجم است که اثر باکتری‌سیدی علیه MRSA داشته و برعکس سایر آلترناتیوهای ونکومايسين، 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 آئروژینوزا، انواع آسینتوباکتر و انواع بیهوازی مؤثر است. آلترناتیوهای دیگر تله‌وانسین و اوریتاوانسین هستند که علیه سودوموناس بی‌اثر بوده و به علت تجمع در استخوان برعکس سفالوسپورین‌ها، مصرف آن‌ها در دوران حاملگی ممنوع است. در مقایسه با داپتامایسین نیز، داپتومايسين در عفونت‌های ریوی بی‌اثر است. سفتارولین علیه باکتری‌های گرم مثبت MDR مثل MRSA و VISA مؤثر می‌باشد.

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

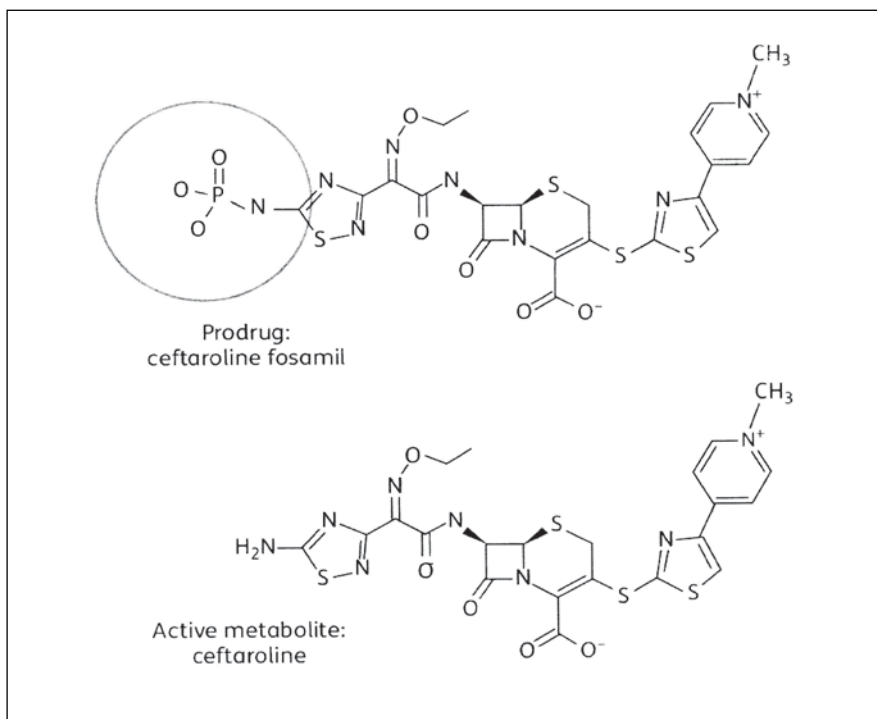
۷- در حال حاضر، سفتارولین یکی از سالم‌ترین سفالوسپورین‌ها است که مقاومت به آن، به‌ویژه بین گرم مثبت‌ها خیلی کم است. FDA سفتارولین را برای درمان عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم و نومونیای کسب شده از محیط تأیید کرده است. با توجه به این که سفتارولین علیه باکتری‌های مولد بتالاکتامازهای طیف گسترده (ESBL) بی‌اثر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

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

نیمه عمر سفتارولین فوزامیل ۴ ساعت و نیمه عمر سفتارولین ۴/۲ ساعت، حجم توزیع سفتارولین ۰/۳۷/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.

سل‌وال 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 - فارماکوکینتیکس سفتارولین: سفتارولین
 فوزامیل یک پیش‌داروی 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 پیش‌دارو و متابولیت فعال سفتارولین

جدول ۱ - دوز درمانی سفترولین 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

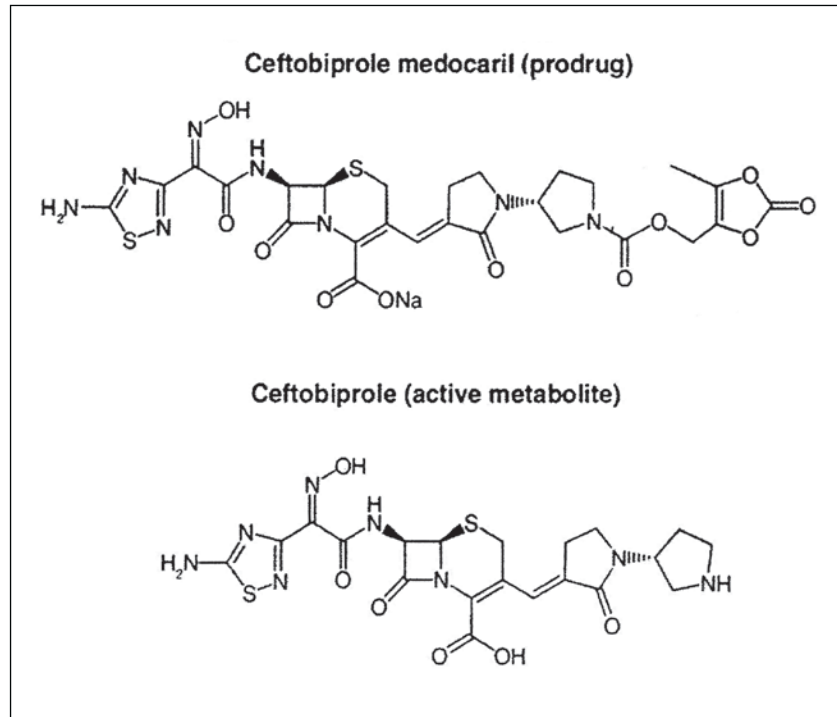
۱۲ - شکل دارویی سفترولین به صورت ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم پودر در ویال‌های ۲۰ میلی لیتری است که پس از حل شدن برای تزریق وریدی رقیق شده و در عرض یک ساعت انفوزه می‌شود.

۱۳ - عوارض جانبی سفترولین: سفترولین داروی بسیار سالم است. عادی‌ترین اثر جانبی آن، تهوع، سردرد، اسهال، خارش و بثورات پوستی هستند. آلرژی شدید با این دارو گزارش شده است. بنابراین، به‌ویژه در بیماران با سابقه آلرژی باید همه

۱۰ - نارسایی کبدی تأثیری در دوز درمانی سفترولین نداشته ولی نارسایی کلیوی کلیرانس سفترولین و متابولیت آن را به ترتیب ۶۵ و ۸۴ درصد کاهش می‌دهد 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 کره‌آنی نین بیمار نشان می‌دهد.

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

جدول ۲ - دوز و دوره درمان با سفترولین برای درمان SSSIs و نومونیای 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 متابولیت فعال سفتابی‌پرول

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 سفتری‌آکسون) دارد. سفتوبی‌پرول علیه آنتروکوکوس فکالیس مؤثر بوده ولی اثری بر آنتروکوکوس فاسیوم ندارد. از باکتری‌های گرم منفی، هموفیلوس آنفلوانزا (مقاوم به آمپی‌سیلین)، سودوموناس آئروژینوزا و سویه‌های اش‌ریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیا و پروتئوس میرابیلیس 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 - طیف‌ضدباکتری سفتوبی‌پرول: سفتولی‌پرول آنتی‌بیوتیک طیف گسترده است که علیه پاتوژن‌های

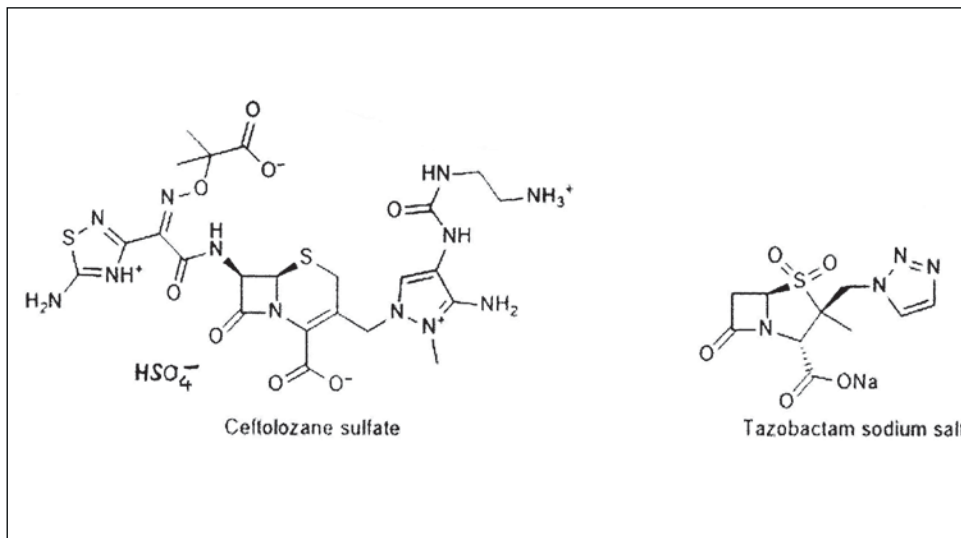
پنجم جدیدی است که همراه با تازوباکتام با نام برند Zarbaxa (شکل ۴) به صورت یک fixed dose combination برای درمان عفونت‌های گرم منفی شدید مثل عفونت‌های شکمی، عفونت‌های دستگاه ادراری و عفونت‌های سودوموناسی MDR مصرف می‌شود.

دوز درمانی سفتولوزان / تازوباکتام برای بیماران با کلیرانس کره‌آتی نین ۳۰ تا ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه ۷۵۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت داخل وریدی می‌باشد. دوز دارو در بیماران با کلیرانس کره‌آتی نین 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 سفنازیدیم + لینه‌زولید بوده و در نومونیای کسب شده از محیط به اندازه سفتری‌آکسون + 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. Seivert 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-what-are-they?](https://phamafactz.com/fifth-generation-cephalosporin-what-are-they/)

