

# سفالوسپورین‌های نسل پنجم

دکتر حسین خلیلی<sup>۱</sup>، دکتر آزاده اشراقی<sup>۲</sup>

دکتر آریتاحاج حسین طلاساژ<sup>۱</sup>

.....  
۱. گروه داروسازی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ مقدمه

بتالاکتام‌ها جزو اساسی‌ترین درمان‌ها در بعضی از عفونت‌های مخاطره‌آمیز زندگی محسوب می‌گردند. آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام نسبت به بعضی گونه‌های باکتری [از جمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به پنی‌سیلین، پseudomonas آئروژینوزا مقاوم به چند دارو (multidrug) و باکتری‌های گرم منفی روده‌ای تولیدکننده آنزیم بتالاکتاماز وسیع‌الطیف] الگوی مقاومت نشان دادند و در نتیجه تولید آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام جدید چالش بزرگی را ایجاد کرد. در این مقاله معرفی داروهای بتالاکتام جدید از جمله سفتوبیپرول (ceftobiprole) و سفتارولین (ceftaroline) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## ■ طبقه بندی سفالوسپورین‌ها

سفالوسپورین‌ها علیه باکتری‌های گرم منفی و مثبت خاصیت باکتریسیدال دارند و به نسل‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند. سفالوسپورین‌های نسل اول بیشتر علیه باکتری‌های گرم مثبت موثر هستند، در حالی که نسل‌های بعدی فعالیت ضدباکتریایی بیشتری علیه باکتری‌های گرم منفی دارند. نسل دوم سفالوسپورین‌ها علیه کوکسی‌های گرم مثبت (اثرات ضد باکتریایی کمتری نسبت به نسل اول دارند) و بعضی باسیل‌های گرم منفی اثر دارند. نسل سوم سفالوسپورین‌ها علیه کوکسی‌های گرم مثبت اثرات ضعیف‌تری دارند، هم‌چنین، علیه هموفیلوس آنفولانزا و بعضی انتروباکتریاسه‌ها (E-Coli کلبسیلا پنومونیه، پروتئوس میرابیلیس)

که بتالاکتاماز وسیع الطیف (ESBL) تولید نمی‌کند، موثر هستند. از این دسته، سفنازیدیم و سفوپرازون علیه پسودوموناس آئروژینوزا نیز اثرگذار می‌باشند. سفیکسیم و سفیتیوتن خوراکی فعالیت کمی علیه استافیلوکوک آرئوس دارند و فقط در موارد عفونت‌های استرپتوکوکی غیر پیچیده پوست و بافت نرم می‌توانند مؤثر واقع گردند.

نسل چهارم سفالوسپورین‌ها (سفپیم) علیه عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های گرم مثبت و باسیل‌های گرم منفی (پسودوموناس آئروژینوزا، کلیسیلا پنومونیه تولید کننده ESBL و E-Coli) و انتروباکتریاسه تولید کننده بتالاکتاماز به کار می‌رود و سرانجام نسل پنجم سفالوسپورین‌ها (سفتو بیپرول) که علیه استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین نیز اثر دارد (۱).

#### ■ سفتوبیپرول (ceftobiprole)

در موقعیت ۷ و ۳ هسته cephem، مولکول سفتوبیپرول، گروه‌هایی جانشین شده‌اند که باعث افزایش پایداری سفتوبیپرول در مقابل بتالاکتاماز شده است. به منظور افزایش حلالیت در آب سفتوبیپرول که برای تزریق مناسب شود پیش داروی medocaril تولید شد. این پیش دارو سریعاً و کاملاً توسط استراژهای پلاسما هیدرولیز شده و تبدیل به سفالوسپورین فعال می‌گردد، این تبدیل حدود ۳۸ ثانیه در پلاسما انسان طول می‌کشد. سفتوبیپرول از طریق کلیه‌ها (فیلتراسیون گلوبولی غیر فعال) حذف می‌گردد. پس تنظیم دوز در نارسایی کلیه لازم

است. در بیماری‌هایی که نارسایی کلیه شدید دارند نیمه عمر حذف دارو حدوداً ۳ برابر افزایش می‌یابد. تداخل‌های دارویی به علت عدم مهار با القای سیتوکروم P450 کبدی توسط این دارو وجود ندارد، همچنین سفتوبیپرول مهار کننده P - گلیکوپروتئین نیست. در نتیجه تداخل‌های دارویی با داروهایی که از طریق این مکانیسم متابولیزه می‌شوند، وجود ندارد. این دارو، در برابر استافیلوکوک اورئوس‌های حساس یا مقاوم به متی‌سیلین، استافیلوکوک کوآگولاز منفی مؤثر است. اثرات باکتریسیدال در برابر استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی مقاوم یا حساس به متی‌سیلین دارد و اثرات آن بر روی استافیلوکوک کوآگولاز منفی در مقایسه با سفپیم و سفنازیدیم بیشتر است (۲). این دارو تنها بتالاکتام قوی در مقابل استرپتوکوک پنومونیه در مقام مقایسه با ایمی‌پنم است. همچنین به اندازه داپتوماکسین و تیگاسیکلین بر روی استرپتوکوک‌های ویریدانس و بتاهمولیتیک مؤثر است (۳). سفتوبیپرول کمترین MIC90 را در مقابل استرپتوکوک پنومونیه حساس به پنی‌سیلین دارد اما اثرات مساوی با ایمی‌پنم و داپتوماکسین دارد و نسبت به لینزولید اثرات بیشتری نشان داده است (۲). در برابر گونه‌های مقاوم به پنی‌سیلین، اثرات یکسانی با ماکرولیدها و کینولون‌ها دارد (۴). همچنین سفتوبیپرول بر روی انتروکوک فکالیز، باسیلوس، لیستریا مؤثر است (۵). علاوه بر اثرات این دارو بر روی باکتری‌های گرم مثبت، در برابر عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی نیز می‌تواند به کار رود.

### ■ سفتارولین (ceftaroline)

یکی دیگر از سفالوسپورین‌هایی است که در برابر استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین مورد تأیید FDA قرار گرفته است (۶). سفتارولین فوسامیل (ceftaroline fosamil) یک ان - فسفن سفالوسپورین محلول در آب است که با هیدرولیز گروه فسفات آن، سریعاً به ترکیب فعال تبدیل می‌گردد. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۲/۶ ساعت است، پروتئین بایندینگ حدود ۲۰ درصد دارد و کلیرانس دارو از طریق کلیه می‌باشد، دوز معمول آن در بیمارانی که مشکلات کلیوی ندارند، ۶۰۰ میلی‌گرم به صورت انفوزیون به مدت ۱ ساعت هر ۱۲ ساعت است. در نارسایی خفیف کلیه (کلیرانس کراتینین بیشتر از ۸۰-۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه) نیاز به تنظیم دوز نیست اما در کلیرانس کراتینین بیشتر از ۳۰ میلی‌لیتر در ۵ دقیقه، دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به صورت انفوزیون برای ۱ ساعت هر ۱۲ ساعت تجویز گردد. این دارو اثرات بسیار خوبی بر روی استافیلوکوک اورئوس حساس و مقاوم به متی‌سیلین، استافیلوکوک کوآگولاز منفی حساس و مقاوم به متی‌سیلین دارد. اثراتش روی استافیلوکوک اورئوس حساس به متی‌سیلین ۴ برابر بیشتر از وانکومایسین و ۱۶ برابر بیشتر از سفتریاکسون و سفپیم می‌باشد. روی استافیلوکوک اورئوس با حساسیت متوسط به وانکومایسین نیز مؤثر است. سفتارولین، فعال‌ترین سفالوسپورین علیه استافیلوکوک‌ها می‌باشد. از جمله باکتری‌های گرم مثبت دیگری که نسبت به سفتارولین حساس هستند، می‌توان استرپتوکوک پنومونیه، سوش‌های استروپتوکوک بتاهمولیتیک

اثرات باکتری‌سیدال در مقابل پسودوموناس آئروژینوزا حساس به سفتازیدیم دارد اما در برابر پسودوموناس آئروژینوزا مقاوم به سفتازیدیم اثر ندارد، اثرات سفتوبیپروول بر روی پسودوموناس آئروژینوزا ۴ برابر قوی‌تر از سفتازیدیم است. این دارو نسبت به ایمی‌پنم یا سفپیم اثر بیشتری بر روی اش‌ریشیا کلی دارد، ولی نسبت به این دو دارو اثر آن به مراتب بر روی گونه‌های تولید کننده بتالاکتاماز (ESBLs) کمتر است. به اندازه سفتریاکسون و کمتر از سفپیم روی کلبسیلاپنومونیه مؤثر است.

اثراتش روی کلستریدیوم دیفیسیل کم است و کولیت سودومامبرانو به عنوان یک نگرانی در مورد بیماران مصرف‌کننده سفتوبیپروول مطرح است. نسبت به سفوتتان، سفوکستین، مروپنم و ایمی‌پنم در برای باکتری‌های غیر هوازی تولیدکننده بتالاکتاماز گرم منفی (باکترئید فراژیلیس) کمتر تأثیر گذار است. همچنین اثرات سفتوبیپروول بر روی عفونت پای افراد دیابتی در مقایسه با سفتازیدیم وانکومایسین تفاوت چندانی ندارد اما طول مدت درمان کوتاه‌تر است.

از عوارض جانبی سفتوبیپروول می‌توان به تغییرات الکتروکاردیوگرافی یا علایم حیاتی اشاره کرد، تهوع، سر درد، اختلال چشایی (caramel-like) از شایع‌ترین عوارض جانبی این دارو است. احساس طعم شبیه کارامل در نتیجه آزاد شدن دی‌استیل در زمان تبدیل پیش دارو به داروی فعال ایجاد می‌گردد. افزایش آلانین ترانس‌آمیناز از دیگر عوارض این دارو می‌باشد (۲).

متی‌سیلین و تعیین جایگاه آن‌ها در درمان عفونت‌های اکتسابی از بیمارستان (پنومونی باکتری، اندوکاردیت و عفونت‌های مفصل و استخوان) کمک کند.

و استرپتوکوک ویریدانس را نام برد. این دارو علیه باسیلوس نسبت به لوفلوکسازین ایمی‌پنم - سیلاستاتین و وانکومایسین اثرات کمتری دارد. سفترولین بر روی انتروکوک فکالیس اثرات کمی نشان داده و بر روی انتروکوک فاسیوم مؤثر نیست. هم‌چنین این دارو فعالیت خوبی روی انتروباکتریاسه‌ها نشان داده است. علاوه بر این، اثرات بسیار خوبی روی نایسریا منتریتیدیس، مورکسلاکاتارالیس و سوش‌های هموفیلوس آنفولانزا تولیدکننده بتالاکتاماز و مقاوم به بتالاکتاماز دارد. از بین باکتری‌های بی‌هوازی، اثرات خوبی روی سوش‌های پیتواستریپتوکوک، پروپیونی باکتر و سوش‌های کلستریادیوم غیردیفسیل و اثرات کمی روی باکترئید فراژیلیس دارد. از جمله عوارض این دارو می‌توان به کریستالوری و افزایش سطح سرمی کراتینین فسفوکیناز اشاره کرد. شایع‌ترین عارضه جانبی این دارو، تهوع سر درد و خارش ژنرالیزه می‌باشد. در نگاه کلی تحمل به سفترولین خوب است (۶،۷).

#### منابع

1. Williams JD. Classification of cephalosporins. *Annu Rev Med* 1981;32:559-581.
2. Stein RA. Goetz RM. Ganea GM. Ceftobiprole: a new b-lactam antibiotic. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 930-943.
3. Ziglam H. Daptomycin and tigecycline: a review of clinical efficacy in the antimicrobial era. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2279- 92.
4. Kosowska K. Hoellman DB. Lin G. Antipneumococcal activity of ceftobiprole, a novel broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1932-42.
5. Fritsche TR. Sader HS. Jones RN. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2005-2006). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61: 86-95.
6. Donald B. Ian AC. Todd AR. Dirk AT. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 9-16.
7. Zhanel GG. Sniezek G. Schweizer F. A novel Broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009;69:809-831.

#### ■ نتیجه‌گیری

استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین یکی از مشکلات مهم و عمده در بیماری‌های عفونی است. در نتیجه، پیدایش سفالوسپورین‌هایی که بتواند علیه این سوش باکتریایی اثر کند، می‌تواند بسیار امیدوارکننده باشد. هم‌چنین کارآزمایی‌های بالینی بعدی باید به مشخص کردن نقش سفترولین و سفتریپیرول در میان بتالاکتام‌های جدید موثر بر استافیلوکوک اورئوس مقاوم به