

PRACA POGLĄDOWA

Cefoselina – nowa cefalosporyna czwartej generacji

Cefoselis – a novel 4th generation cephalosporin

Przemysław Zalewski, Judyta Cielecka-Piontek

STRESZCZENIE

Siarczan cefoseliny jest nową cefalosporyną do podawania parenteralnego, wprowadzoną do lecznictwa w Japonii 9 sierpnia 1998 r. Cefoselina, jak inne betalaktamy, działa przeciwbakteryjnie przez łączenie się z białkami wiążącymi penicylinę. Wykazuje spektrum działania wobec bakterii tlenowych i beztlenowych Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych. Wskazana jest w leczeniu infekcji wywołanych przez *Staphylococcus* i *Pseudomonas*, a zwłaszcza w zakażeniach dróg oddechowych i moczowych. Zalecane dawkowanie cefoseliny to 1 g dwa razy dziennie w postaci wlewu dożylnego. Czas trwania terapii 5–14 dni.

SŁOWA KLUCZOWE

cefoselina, cefalosporyny

ABSTRACT

Cefoselis sulphate is a new parenteral cephalosporin, which was launched into therapy in Japan on 9 September, 1998. Cefoselis, like all the other beta-lactams, exhibits its bactericidal effects by binding to penicillin-binding proteins. It has a spectrum of activity that covers aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria. Cefoselis has been approved to treat infections caused by *Staphylococcus* and *Pseudomonas* especially respiratory and urinary tract infections. The recommended dose of cefoselis is 1 g twice a day as an intravenous infusion. The duration of therapy is from 5 to 14 days.

KEY WORDS

cefoselis, cephalosporins

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. farm. Przemysław Zalewski
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 6
60-780 Poznań
tel. 61 854 66 49
e-mail: pzalewski@ump.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 3, 77–81
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

WPROWADZENIE

Era cefalosporyn rozpoczęła się w 1948 r. w wyniku odkrycia przez Giuseppe Brotzu właściwości przeciwbakteryjnych grzyba *Cephalosporium acremonium*. Obecnie cefalosporyny są najczęściej stosowaną grupą antybiotyków [1,2]. Charakteryzują się korzystniejszymi parametrami farmakokinetycznymi, rzadziej też niż inne leki przeciwbakteryjne wywołują reakcje niepożądane. Stosuje się je jako leki pierwszego rzutu w leczeniu wielu zakażeń, w tym zapalenia płuc i opon mózgowo-rdzeniowych oraz rzeżączki [1]. Obecnie w leczeniu stosuje się kilkadziesiąt cefalosporyn, kolejne są w trakcie badań klinicznych [3].

Siarczan cefoseliny jest cefalosporyną IV generacji, przeznaczoną do podań parenteralnych. Do leczenia została wprowadzona w Japonii we wrześniu 1998 r. przez Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., pod nazwą handlową Wincef. Preparat ten jest dostępny jako proszek do podania parenteralnego w opakowaniach 0,5 g i 1 g [4].

BUDOWA CHEMICZNA

Cefalosporyny są pochodnymi Δ_2 -cefemu (ryc. 1), który jest połączeniem β -laktamowotiazynowym, składającym się z 4-członowego pierścienia β -laktamowego połączonego z 6-członowym pierścieniem dihydrotiazynowym [5]. Podobnie jak pozostałe cefalosporyny, cefoselina ma wiązanie podwójne między C_2 i C_3 , które łącznie z podstawnikami w pozycji C_3 i C_7 wywierają efekt stabilizacyjny na wiązanie β -laktamowe [5].

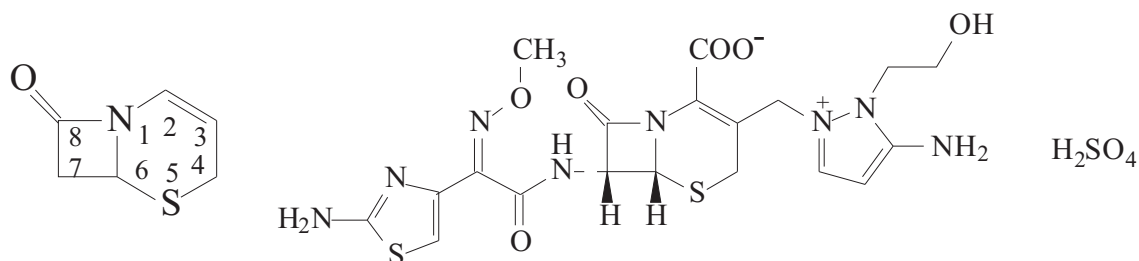
Wiązanie β -laktamowe jest niezbędne do działania bakteriobójczego, produkty hydrolizy, al-

koholizy czy amonolizy cefalosporyn są tego działania pozbawione [5].

Cefalosporyny IV generacji, w tym cefoselina, posiadają w pozycji 7a podstawnik aminotioazolowy i ugrupowanie alkoksyiminowe, co w porównaniu z cefalosporynami niższych generacji pogłębia ich działanie na bakterie Gram-ujemne [2]. Podstawnik w pozycji C_3 warunkuje natomiast odpowiedni okres półtrwania antybiotyku w osoczu [2]. Cefoselina jest stosowana w postaci soli, jako siarczan cefoseliny.

ZAKRES DZIAŁANIA

Mechanizm działania cefoseliny, podobnie jak innych cefalosporyn, polega na hamowaniu biosyntezy peptydoglikanu, głównego składnika ściany komórkowej bakterii. Receptorem dla leku są białka wiążące penicylinę (*penicillin binding proteins* – PBP), enzymy bakteryjne, odpowiedzialne za usieciowanie peptydoglikanu. Inaktywacja PBP prowadzi do zahamowania zdolności namnażania i, w konsekwencji, do śmierci komórki bakteryjnej [1,2,5]. Cefoselina ma szerokie spektrum działania zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, Gram-ujemnych, jak i beztlenowych, w tym także opornych według mechanizmu różnego typu β -laktamazy [6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20]. *In vitro* stwierdzono aktywność cefoseliny wobec *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococci* typu A, B, i C oraz koagulazo-ujemnych *Staphylococci* [12,13]. Aktywność ta była ponadto od 2- do 4-krotnie większa niż skuteczność innych cefalosporyn III generacji (ceftazydim, cefoperazon, cefotaksym i ceftriakson) [16]. Również wobec *Streptococcus pneumoniae* oraz *Staphylococcus aureus* zarówno wrażliwego [MS], jak i opornego [MR] na metycylinę, cefoselina wykazuje



Ryc. 1. Budowa chemiczna Δ_2 -cefemu i siarczanu cefoseliny.

Fig. 1. The chemical structure of Δ_2 -cephem and cefoselis sulphate.

Tabela I. Najmniejsze stężenia cefoseliny i wybranych cefalosporyn III generacji hamujące wzrost wybranych drobnoustrojów [12]**Table I.** The lowest concentration of cefoselis and selected fourth-generation cephalosporins inhibiting growth of selected susceptible micro-organism [12]

Drobnoustrój	Wartości MIC ₉₀ [µg/ml]				
	cefoselina	ceftazydym	cefoperazon	cefotaksym	ceftriakson
<i>MS S. aureus</i>	2	16	4	2	8
<i>MR S. aureus</i>	16	128	> 128	128	> 128
<i>Coagulase-negative methicillin-sensitive staphylococci</i>	2	32	4	> 128	1
<i>Coagulase-negative methicillin-resistant staphylococci</i>	16	128	32	128	> 128
<i>Group A streptococci</i>	0,015	0,12	0,12	0,03	0,03
<i>Group B and C streptococci</i>	0,25	4	0,5	0,5	1
<i>S. pneumoniae</i>	0,12	1	1	0,12	0,12
<i>E. coli</i>	0,06	0,12	8	0,12	0,06
<i>K. pneumoniae</i>	0,12	2	32	1	1
<i>E. cloacae</i>	8	128	64	64	128
<i>Citrobacter spp.</i>	0,06	0,5	1	0,5	128
<i>Serratia marcescens</i>	2	2	> 128	16	16
<i>Providencia spp.</i>	0,25	0,5	16	0,5	0,5
<i>Salmonella spp.</i>	0,12	0,5	16	1	16
<i>P. aeruginosa</i>	32	64	128	> 128	> 128
<i>Pseudomonas cepacia</i>	128	> 128	64	> 128	> 128
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	> 128	> 128	128	> 128	> 128
<i>H. influenzae</i>	0,25	0,25	1	0,12	0,03
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,015	0,03	0,03	0,015	≤ 0,08
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,12	4	1	1
<i>Coagulase-negative ciprofloxacin-resistant staphylococci</i>	4	64	8	32	64

aktywność równą lub większą niż wymienione cefalosporyny III generacji (tab. I).

Trzeba podkreślić, że cefoselina jest aktywna wobec licznych bakterii beztlenowych, włączając *Bacteroides fragilis*. Skuteczność cefoseliny wobec określonych szczepów bakterii jest m.in. wynikiem znacznej niewrażliwości tego związku na działanie wielu bakteryjnych β-laktamaz typu TEM, SHV, czy PSE [14]. Cefoselina jest bardziej oporna na hydrolizę przez β-laktamazę typu 2e otrzymaną z *Bacteroides fragilis* GAI 0558 i GAI 10150 niż cefpirom.

FARMAKOKINETYKA

Cefoselina jest cefalosporyną przeznaczoną do stosowania pozajelitowego. Po podaniu 1 g osiąga średnie $C_{max} = 83,8 \mu\text{g/ml}$ oraz $AUC_{0-12} = 159,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. U zdrowych mężczyzn średnie C_{max} i AUC_{0-12} po podaniu 2 g cefoseliny wynosiły odpowiednio $142,6 \mu\text{g/ml}$ oraz $303,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Objętość dystrybucji cefoseliny wynosi $15,6 \text{ l}$ [21].

Cefoselina wiąże się odwracalnie z albuminami (17,6%), rozmieszcza się w różnych kom-

partmentach i przenika przez barierę łożyska [21,22]. Szybko i intensywnie penetruje przez nacieki zapalne i do płynu otrzewnowego, natomiast słabo penetruje do płynu sterzowego (około 30–50%) [22]. Dawkowanie cefoseliny powinno być modyfikowane w umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach nerek, w celu ograniczenia działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu nerwowego [25]. Nie określono farmakokinetyki cefoseliny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U osób do 65 roku życia przy współistniejącej niewydolności nerek należy rozpatrzyć modyfikację schematu dawkowania cefoseliny [29].

METABOLIZM

Cefoselina nie podlega systemowym przemianom metabolicznym. Jest wydalana, jako substancja czynna (w postaci niezmienionej) z moczem [21], mniej niż 15% podlega metabolizmowi do nieaktywnych mikrobiologicznie pochodnych i jest wydalane na drodze żółciowej z kałem. W czasie do 2 godzin od podania leku

wydzieleniu do moczu ulega 64,5%, natomiast w czasie 24 godzin eliminowane jest 86,7% zastosowanej dawki [21]. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji cefoseliny u zdrowych mężczyzn wynosi około 2,0 godziny.

SKUTECZNOŚĆ TERAPEUTYCZNA

Badania kliniczne u osób dorosłych wykazały, że cefoselina może być zastosowana do leczenia zakażeń wywołanych przez *Staphylococcus* i *Pseudomonas*, z uwzględnieniem zakażeń dróg oddechowych, moczowych i rodnych. Odnoszono również sukcesy w terapii zakażenia wsierdza na modelu zwierzęcym wywołanego przez szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na metycylinę. Istnieją też badania potwierdzające znaczną skuteczność cefoseliny w zakażeniach dróg rodnych i zapobieganiu infekcjom po zabiegach ginekologiczno-położniczych [27].

Zalecany czas kuracji cefoseliną wynosi zazwyczaj 5–14 dni i zależy od ciężkości objawów, miejsca zakażenia oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. Najczęściej zaleca się dawkowanie 1 g 2 razy dziennie we wlewie dożylnym, natomiast w zapobieganiu infekcjom po zabiegach ginekologiczno-położniczych – od 2 do 4 g dziennie przez 5–7 dni [27].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Cefoselina, podobnie jak inne antybiotyki β -laktamowe, może sporadycznie powodować

ciężkie reakcje anafilaktyczne, jednak najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas terapii cefoseliną były ból głowy, biegunka i nudności. Miały one charakter przejściowy i ustępowały po zakończeniu terapii. U myszy podanie dordzeniowe cefoseliny powodowało wystąpienie konwulsji [30,31,32], efektu takiego nie obserwowano natomiast po podaniu dożylnym [31]. Ewentualnemu wystąpieniu konwulsji można było całkowicie zapobiec, stosując leki przeciwdrgawkowe z grupy benzodiazepin (diazepam) bądź barbituranów (fenobarbital). Mechanizm generowania konwulsji miał punkt uchwytu na poziomie receptora GABA_A [30,31,32].

PODSUMOWANIE

Cefoselina, jako antybiotyk o szerokim spektrum aktywności antybakteryjnej, z silnie zaakcentowaną aktywnością przeciw *Pseudomonas spp.*, może stanowić niewątpliwie alternatywę w leczeniu ciężkich zakażeń szpitalnych. Wykazuje ona także satysfakcjonujące parametry farmakokinetyczne. Wynikający z farmakokinetyki schemat dawkowania tego leku przewiduje stosowanie go dwa razy dziennie. Trzeba podkreślić, że podczas terapii cefoseliną, podobnie jak w przypadkach stosowania pozostałych cefalosporyn, nie odnotowano występowania ciężkich działań niepożądanych. Konieczność przerwania leczenia dotyczyła tylko 0,49% pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

- Meszáros J. Cefalosporyny – 50 lat po odkryciu. *Przew. Lek.* 2000; 1: 93–98.
- Marshall F., Blair J. The cephalosporins. *Mayo Clin. proc.* 1997; 74 187–195.
- Donadio S., Maffioli S., Monciardini P., Sosio M., Jabes D. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J. Antibiot.* 2010; 63: 423–430.
- Astellas press release dated September 16, 2005. Available at www.astellas.com/en/corporate/news/fujisawa/980907.html
- Zając M., Pawełczyk E., Jelińska A. *Chemia leków*. Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2006.
- King A., Bethune L., Phillips I. The Comparative In Vitro Activity of FK-037 [Cefoselis], a New Broad-Spectrum Cephalosporin. *Clin. Microbiol. Infect.* 1995; 1: 13–17.
- Ohki H. i wsp. Studies on 3'-quaternary ammonium cephalosporins-IV. Synthesis and antibacterial activity of 3'-[2-alkyl-3-aminopyrazolinum]cephalosporins related to FK037. *Bioorg. Med. Chem.* 1997; 5: 1685–1694.
- Watanabe N. Newer antipseudomonal cephalosporins. *J. Chemother.* 1996; 8: 48–56.
- Higashi Y., Wakabayashia A., Matsumoto Y., Watanabe Y., Ohno A. Role of Inhibition of Penicillin Binding Proteins and Cell Wall Cross-Linking by Beta-Lactam Antibiotics in Low- and High-Level Methicillin Resistance of *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 1999; 45: 37–47.
- Giamarellos-Bourboulis E.J. i wsp. In vitro activity of FK 037 [Cefoselis], a novel 4th generation Cephalosporin, compared to Cefepime and Cefpirome on nosocomial *Staphylococci* and Gram-negative isolates. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 36: 185–191.
- Casey J., Pichichero M. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A *Streptococcal* tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866–882.
- Fu K.P., Foleno B.D., Lafredo S.C., Lococo J.M., Isaacson D.M. In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of FK037, a Novel Parenteral Broad-Spectrum Cephalosporin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1993; 37: 301–307.
- Kato N., Kato H., Tanaka Y., Bando K., Watanabe K., Ueno K. In Vitro Activity of FK037, a New Parenteral Cephalosporin, against Anaerobic Bacteria. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1993; 37: 957–961.
- Neu H.C., Chin N., Huang H. In Vitro Activity and 3-Lactamase Stability of FK-037, a Parenteral Cephalosporin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1993; 37: 566–573.
- Akio U., Yoshitomo M., Kenshi S. Efficacy of cefoselis against various infections in hematological diseases. *Antibiot. Chemother.* 2003; 19: 1806–1815.

16. Yoshimi M. i wsp. Efficacy of cefoselis against mixed infection caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* [PRSP] and BETA-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* [BLNAR]. Jpn. J. Chemother. 2000; 48: 516–523.
17. Masuda N, Gotoh N, Ohya S., Nishino T. Quantitative Correlation between Susceptibility and OprJ Production in NfxB Mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents. Chemother. 1996; 40: 909–913.
18. Climoa M.W., Markowitz S.M., Williams D.S., Hale-Cooper C.G., Archer G.L. Comparison of the in-vitro and in-vivo efficacy of FK037, vancomycin, imipenem and nafcillin against *Staphylococcal species*. J. Antimicrob. Chemother. 1997; 40: 59–66.
19. Hanaki H., Hiramatsu K. Combination effect of teicoplanin and various antibiotics against hetero-VRSA and VRSA Kansenshogaku Zasshi 1999; 73: 1048–1053.
20. Kuriyama T., Karasawa T., Nakagawa K., Nakamura S., Yamamoto E. Antimicrobial susceptibility of major pathogens of orofacial odontogenic infections to 11 β -lactam antibiotics Oral Microbiol. Immunol. 2002; 17: 285–289.
21. Wise R., Andrews J.M., O'Neill P., Jolley A., Fowler C., Rogge M.C. Pharmacokinetics and Distribution in Tissue of FK-037, a New Parenteral Cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 1994; 38: 2369–2372.
22. Wise R. Tissue penetration of the fourth generation parenteral cephalosporins. J. Chemother. 1996; 8: 63–70.
23. Ueo H., Motohashi H., Katsura T., Inui K. Human organic anion transporter hOAT3 is a potent transporter of cephalosporin antibiotics, in comparison with hOAT1. Biochem. Pharmacol. 2005; 70: 1104–1113.
24. Malliga E. i wsp. β -Lactam Antibiotics as Substrates for OCTN2, an Organic Cation/Carnitine Transporter. J. Biol. Chem. 2000; 275: 1699–1707.
25. Nagata M. Yasuhara M. Effect of Experimental Renal Failure on the Pharmacodynamics of Cefoselis-Induced Seizures in Rats. Biol. Pharm. Bull. 2001; 24: 1049–1052.
26. Ohtaki K. i wsp. Cefoselis, a β -lactam antibiotic, easily penetrates the blood-brain barrier and causes seizure independently by glutamate release. J. Neural. Transm. 2004; 111: 1523–1535.
27. Chimura T. i wsp. Clinical effects of cefoselis [CFSL] on infections in obstetric and gynecologic field and prevention of postoperative infections. Jpn. J. Antibiot. 2000; 53: 637–641.
28. Kaname O., Satoru M., Jiro W., Sadao H. Consideration of risk factors for the development of central nervous system symptoms upon administration of cefoselis. Jpn. J. Chemother. 2000; 48: 285–294.
29. Yoshisada S. i wsp. Adverse effects of cefoselis on the central nervous system: Identification of risk factors and estimation of incidence. Jpn. J. Chemother. 2002; 50: 730–747.
30. Sugimoto M. i wsp. The β -lactam antibiotics, penicillin-G and cefoselis have different mechanisms and sites of action at GABA_A receptors. Br. J. Pharmacol. 2002; 135: 427–432.
31. Yamazaki S. i wsp. Intracerebroventricular injection of the antibiotic cefoselis produces convulsion in mice via inhibition of GABA receptors. Pharmacol. Biochem. Behav. 2002; 74: 53–59.
32. Sugimoto M. i wsp. Evidence for the involvement of GABA_A receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology 2003; 45: 304–314.