

615.779.9

CEFALOSPORINOVÁ ANTIBIOTIKA, JEJICH ROZDĚLENÍ, SPEKTRUM ÚČINKU, FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

M. HEJZLAR, T. PELLAR, E. KITTNAR

Ústav lékařské mikrobiologie lékařské fakulty hygienické UK v Praze

Úvod

Zatímco v padesátých letech tohoto století stály v popředí chemoterapie silně účinné širokospektré tetracykliny a chloramfenikol a vedle nich i omezeněji účinná makrolidová antibiotika a kanamycin, konec padesátých let, zvláště léta šedesátá, jsou svědkem velkého rozmachu v konstrukci řady polosyntetických derivátů, zvláště penicilínové a cefalosporinové řady antibiotik. V tomto sdělení věnujeme pozornost cefalosporinovým preparátům, protože patří k velmi nadějně skupině antibiotik se širším nebo širokým spektrem účinku a mnohé z nich účinkují i proti mikroorganismům rezistentním vůči řadě starších antibiotik, případně i proti aminoglykosidům a penicilínům. O tom, že cefalosporiny patří v současné době mezi nejvýznamnější antibiotika svědčí i skutečnost, že zvláště v druhé polovině sedmdesátých let doznal vývoj této skupiny preparátů přímo explozivního rozvoje. Vedle několika základních (původních) cefalosporinů s relativně omezeným spektrem i intenzitou účinku máme dnes řadu perorálních derivátů, skupinu preparátů s vynikajícími farmakokinetickými vlastnostmi, deriváty s velmi širokým a intenzivním účinkem a navíc často vzdorné vůči penicilínázám a cefalosporinázám. Vedle slovního popisu pokusíme se také o grafický přehled, který charakterizuje úči-

nek proti nejdůležitějším skupinám bakterií, vzdornost vůči laktamázám a také základní farmakokinetické parametry jednotlivých cefalosporinů.

Klasifikace a základní charakteristiky cefalosporinů

Tématem našeho pojednání jsou přirozeně jen ty deriváty cefalosporinové řady, které jsou již v klinickém používání, nebo mají reálnou naději brzké klinické aplikace. Pro klasifikaci a třídění cefalosporinů je samozřejmě důležitý rozsah spektra jejich účinku, dále vzdornost vůči laktamázám různého typu, schopnost vstřebávat se po výhradně parenterálním, případně i perorálním podání, možnost vytvářet vysoké sérové a tkáňové koncentrace, rychlost a cesty vylučování z organismu, vazba na bílkoviny séra a tkání.

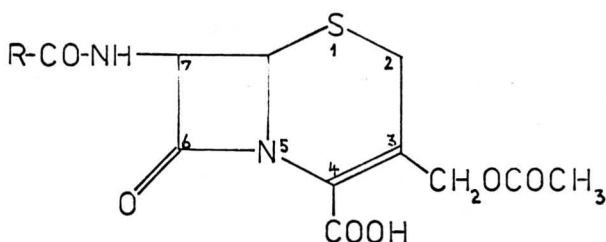
Podle současného stavu znalostí (na základě hluboké analýzy všech dostupných literárních pramenů) můžeme cefalosporinová antibiotika rozdělit do šesti hlavních skupin s řadou podskupin.

Do **první základní skupiny** cefalosporinů patří nejdéle používané deriváty cefalotin a cefaloridin. **Druhá skupina** zahrnuje preparáty metabolicky nestabilní (ve značné části se vylučují z těla ve formě metabolitů) a citlivé na účinek řady bakteriálních beta-laktamáz. Patří sem deriváty cefapirin a cefacetil. **Třetí skupina** má rovněž laktamáza citlivé deriváty, ale oproti předchozím metabolicky stabilní (vylučují se z těla v maximální míře v nezměněném, nemetabolizovaném stavu). Tato skupina zahrnuje tři menší podskupiny preparátů:

cefazolin, ceftezol, ceforanid, cefazafur, cefazedon a cefotiam. **Čtvrtá skupina** cefalosporinů je reprezentována perorálními deriváty s více či méně vyznačenou citlivostí vůči bakteriálním laktamázám. Patří sem cefalexin, cefradin, cefadroxil, cefatrizin, cefachlor a CGP 9000 derivát. **Pátá skupina** je zatím nejrozsáhlejší a zahrnuje 4 podskupiny derivátů: cefamandol, cefuroxim, cefonicid, SCE-963, cefoxitin, cefmetazol, cefotaxim, cefsulodin, cefoperazin, ceftizoxim. **Šestá skupina** nepatří mezi pravé cefalosporiny, ale reprezentuje oxa-beta-laktam-deriváty, z nichž je zatím známější derivát LY 127935. Situaci uvádí tabulka 1.

Je určitou ironií osudu, že cefalosporiny byly objeveny již v roce 1945, když Brotzu izoloval na Sardinii kmen *Cephalosporium acremonium*, který produkoval antibiotickou látku se spektrem podobným penicilínovým antibiotikům. Později se ukázalo, že jde o produkci tří distinktních látek, z nichž pouze cefalosporin C se svým laktam-dihydrothiazinovým základem molekuly odpovídá cefalosporinům v dnešním pojetí.

Cefalosporiny jsou chemickou strukturou velmi blízké penicilínovým antibiotikům. Všechny cefalosporiny jsou odvozeny z kyseliny 7-aminocefalosporanové, jejímž základem je beta-laktam-dihydrothiazinový kruh. Různé deriváty cefalosporinů vznikají obvykle acylací v poloze 7 a různými modifikacemi postranního řetězce v poloze 3 jádra. Jednou z podmínek účinnosti cefalosporinů je neporušená beta-laktamová vazba a funkčně volná karboxylová skupina v poloze 4. (Obr. 1.)



KYS. 7-AMINOCEFALOSPORANOVÁ

Obr. 1. Strukturální jádro cefalosporinových antibiotik

Cefalosporiny jsou daleko méně citlivé k laktamázám gram pozitivních bakterií, zvláště stafylokoků, než penicilínová antibiotika. Starší cefalosporiny jsou však často hydrolyzovány různými typy laktamáz gram negativních bacilů. Řada nových cefalosporinů, zvláště skupiny 5 a 6 (viz tab. 1), vykazuje značnou nebo úplnou odolnost vůči řadě laktamáz různých typů.

U orálně vstřebatelných derivátů můžeme pozorovat téměř vždy přítomnost alfa-aminoskupiny v poloze 7 a velmi často metylskupiny v poloze 3. Aminoskupina rovněž redukuje vnímavost derivátů vůči laktamázám, ale toto snížení citlivosti má vcelku malý praktický význam.

Věnujme se nyní systematickému krátkému popisu jednotlivých cefalosporinů v pořadí tak, jak jsou uvedeny v tabulce 1.

CEFALOTIN (2, 3, 12, 18, 22, 36, 37, 38, 41, 43, 18a) je historicky prvním (skutečným) ce-

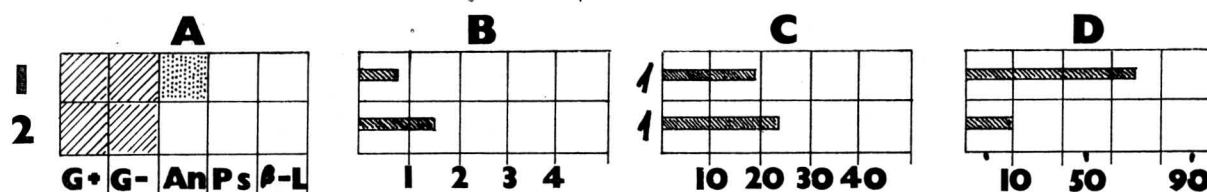
falosporinovým derivátem, který se dostal do klinického použití v roce 1962 jako preparát firmy Eli Lilly Co. pod názvem Keflin. Má acetoxy-metyl skupinu v poloze 3 jádra a relativně snadno podléhá in vivo konverzi na 3-hydroxyl deriváty. Účinkuje významněji na gram-negativní bakterie, zvláště *E. coli*, *Prot. mirabilis*, salmonely, shigely, gonokoky, hemofily; z gram pozitivních bakterií působí výrazně na penicilín citlivé i rezistentní stafylokoky, pneumokoky, viridující a hemolytické streptokoky. Má vcelku slabý účinek na anaerobní bakterie. Vhodnější aplikace je nitrožilní, kdežto nitrosvalová bývá často bolestivá. Po podání 1 g i. m. vytváří se v séru vrcholové hladiny kolem 18,0 $\mu\text{g/ml}$, sérový poločas ($t^{1/2}$) odpovídá asi 40–50 minutám, vazba na bílkoviny asi 70 %. Základním způsobem aplikace je dávka 3krát 2 g intravenózně pro die.

CEFALORIDIN (3, 12, 18a, 18b, 22, 36, 37a, 42a) se dostal do širšího klinického používání v roce 1964. Má v poloze 3 jádra betain, který je kompenzován karboxyskupinou v poloze 4. Tato kombinace vede k větší metabolické stabilitě preparátu. Cefaloridin účinkuje lépe na gram pozitivní bakterie — a to se srovnatelným nebo i lepším účinkem než penicilín G (např. na pneumokoky a pyogenní streptokoky). Na gram negativní bakterie účinkuje o něco slaběji než cefalotin. Vytváří v séru vyšší hladiny než cefalotin, například po dávce 0,5 g i. m. kolem 14,0 $\mu\text{g/ml}$. Má delší poločas — $t^{1/2} = 90$ minut a málo se váže na bílkoviny (asi 20 %). Nitrosvalová aplikace je dobře snášena, větší dávky aplikujeme intravenózně. Běžná dávka nemá překračovat 6 gramů pro die, zvláště při kombinování s aminoglykosidovými antibiotiky. Důvodem je potenciální nefrotoxicita, která se na stigmatizovaném terénu uplatňuje někdy při dávkách přes 10 g/den, při zmíněné kombinaci s aminoglykosidy i při nižších dávkách cefaloridinu. (Obr. 2.)

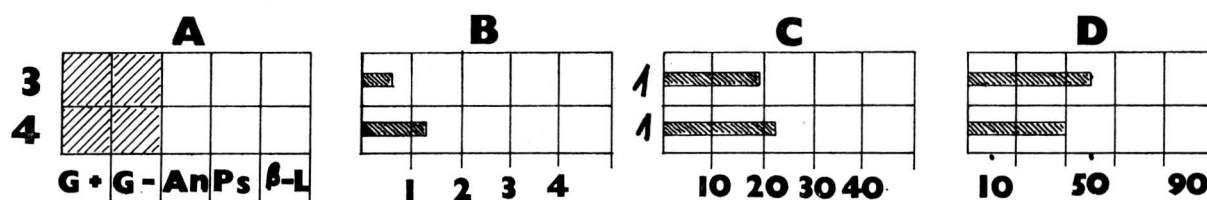
CEFAPIRIN (18, 18a, 20a, 22, 36, 37a) se dostal do používání až v roce 1973. Patří mezi metabolicky nestabilní 3-acetoxymetyl deriváty. Spektrum má analogické jako cefalotin, in vitro však vykazuje o něco vyšší účinek, patrně vlivem pyridylthiometyl radikálu v poloze 7. Cefapirin má po dávce 1 g i. m. vrcholové hladiny v séru kolem 18,0 $\mu\text{g/ml}$, krátký poločas 30 minut a střední vazbu na bílkoviny odpovídající asi 50 %. Aplikuje se zpravidla 3krát denně 2 g nitrožilně.

CEFACETRIL (18a, 18b, 36, 37a) (uveden v roce 1972) je rovněž metabolicky nestabilní 3-acetoxymetyl derivát, který má spektrum analogické jako cefalotin, ale in vitro o něco nižší účinek. Aplikace 1 g do svalu vede k vrcholovým sérovým hladinám kolem 22,0 $\mu\text{g/ml}$ při delším poločase kolem 80 minut a vazbě na sérové bílkoviny kolem 40 %. Zajímavá je jeho schopnost dobře pronikat do lymfatických cest a tkání. Aplikuje se zpravidla v dáv-

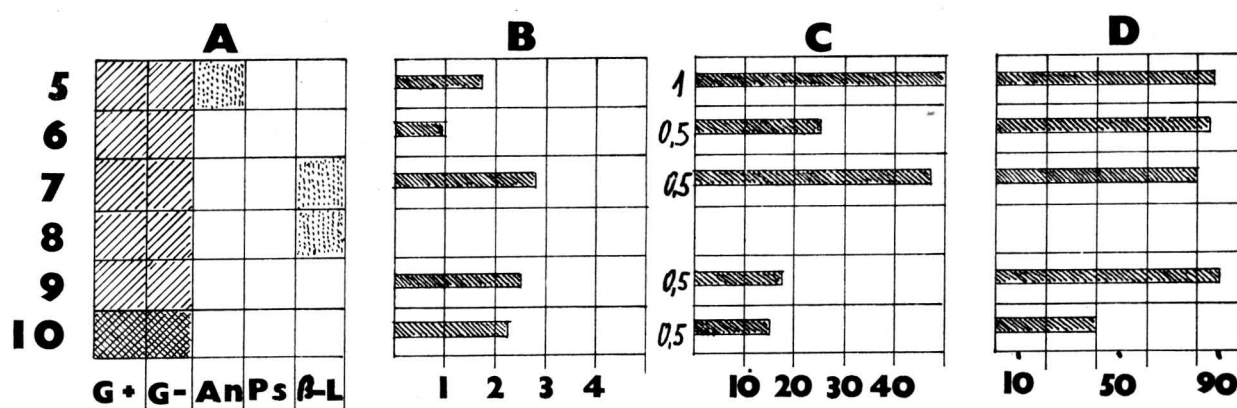
Tab. 1



Tab. 2



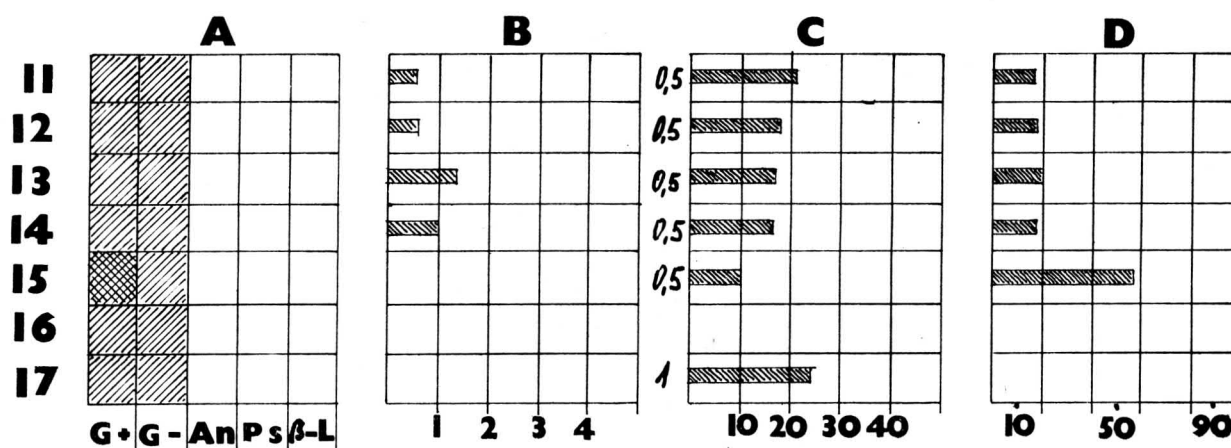
Tab. 3



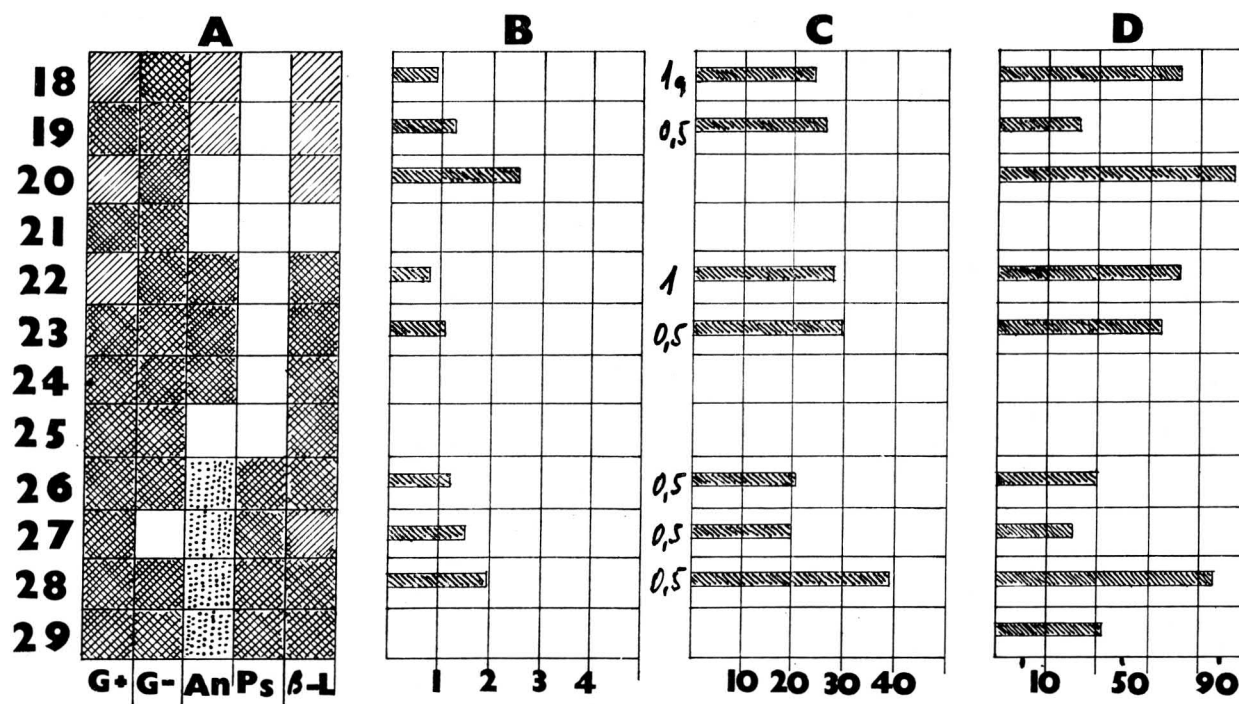
Legenda k sloupci A tabulek 1 - 6.

- = neúčinkuje, účinek není znám žádná rezistence na laktamázy
- = slabý účinek, řada kmenů rezistentních slabá rezistence na laktamázy
- = dobrý účinek střední rezistence na laktamázy
- = silný účinek, nízké MIC plná rezistence na laktamázy

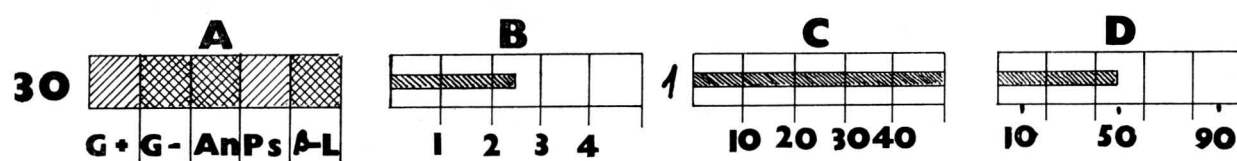
Tab. 4



Tab. 5



Tab. 6



Sledovaná antibiotika:

1. Cefalotin
2. Cefaloridin
3. Cefapirin
4. Cefacetril
5. Cefazolin
6. Ceftezol
7. Ceforanid
8. Cefazaflur
9. Cefazedon
10. Cefotiam
11. Cefalexin
12. Cefradin
13. Cefadroxil
14. Cefachlor
15. Cefatrizin
16. FR 10612
17. CGP 9000
18. Cefamandol
19. Cefuroxim
20. Cefonicid
21. SCE-963
22. Cefoxitin
23. Cefmetazol
24. SQ 14359
25. SK + F 73678
26. Cefotaxim
27. Cefsulodin
28. Cefaperazon
29. Ceftizoxim
30. Moxalaktam (LY = 127935)

A = Spektrum účinnosti

- G⁺ — účinek na grampozitivní mikroby
 G⁻ — účinek na gramnegativní mikroby
 An — účinek na anaerobní mikroby
 Ps — účinek na *Pseudomonas aeruginosa*
 β — L — rezistence na účinek laktamáz

B = Sérový poločas t_{1/2} udávaný v hodinách

C = Vrcholové hladiny udávané v μg/ml po podání buď 0,5 nebo 1,0 g

D = Vazba na bílkoviny udávaná v procentech
 Pokud nejsou údaje uvedeny, nejsou ještě podrobně známy.

Tab. A

Systematické třídění cefalosporinových antibiotik

1. Základní cefalosporiny

cefalotin
cefaloridin

2. Deriváty citlivé na laktamázy a metabolicky nestabilní

cefapirin
cefacetril

3. Deriváty citlivé na laktamázy, ale metabolicky stabilní

a) cefazolin
cefzetol
b) ceforanid
cefazaflur
cefazedon
c) cefotiam

4. Perorální cefalosporiny laktamáza citlivé

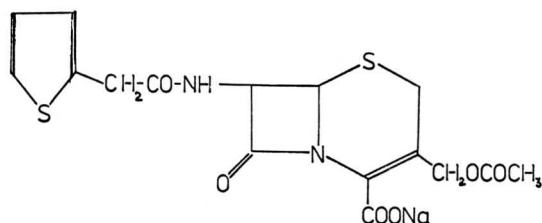
a) cefalexin
cefradin
cefadroxil
b) cefatrizin
cefachlor
CGP 9000

5. Deriváty laktamáza rezistentní a s rozšířeným spektrem účinku

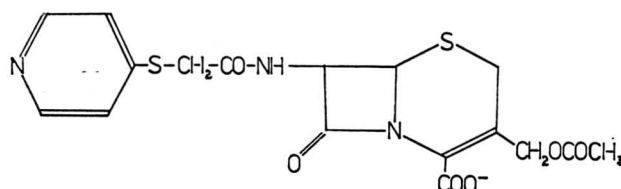
a) cefamandol
cefuroxim
cefonicid (75 073)
SCE-963
b) cefoxitin
cefmetazol
SQ-14359
SK+F 73678
c) cefotaxim
d) cefsulodin
cefoperazon
ceftizoxim

6. Cefalosporinům blízké oxa-beta-laktamy

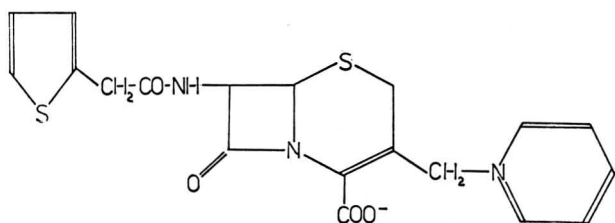
moxalaktam



CEFALOTIN

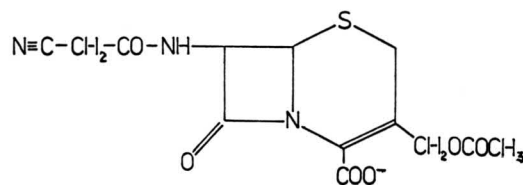


CEFAPIRIN



CEFALORIDIN

Obr. 2. Základní cefalosporiny



CEFACETRIL

Obr. 3. Cefalosporiny citlivé na laktamázy a metabolicky nestabilní

kách 2 g nitrožilně 2–3krát denně (4–6 g pro die). (Obr. 3.)

Aromatický heterocyklický radikál v poloze 7 dává CEFAZOLINU (2, 3, 6, 8, 10, 12, 18, 18a,

18b, 20a, 36, 37, 37a, 38, 42, 43) [1971] zvýšený účinek na gramnegativní bakterie, kterým se liší od základních cefalosporinů, stejně jako silnou vazbou na bílkoviny — kolem 85 %. Ne-

účinkuje na pseudomonády, enterobaktery, serratie, ale na ostatní gramnegativní tyčinky má zřetelně vyšší účinek oproti základním cefalosporinům. Účinkuje velmi dobře na řadu klostridií, zato ale vcelku slabě na kmeny *Bacteroides fragilis*, středně až slabě na ostatní anaeroby. Sérový poločas cefazolinu je uváděn různými pracovníky v rozmezí hodnot 1,5 až 2,0 hodiny. Po dávce 1 g do svalů vytvářejí se u lidí sérové koncentrace kolem 40,0–100,0 µg/ml s průměrem asi 50,0 µg/ml za 1 hodinu po aplikaci. Obvyklé klinické dávkování odpovídá u lehčích infekcí dávce 3krát 0,5 g denně nitrosvalově, u těžších infekcí 3krát 1 g denně, případně vyšší dávky formou krátkých intravenózních infúzí.

CEFTEZOL je původně produktem japonské firmy Fujisawa Co. Liší se od cefazolinu pouze nepřítomností metylskupiny u C-3 substituentu. Má stejnou vazbu na bílkoviny séra, kratší sérový poločas a nižší vrcholové hladiny po srovnatelné dávce. Kromě vytváření vysokých koncentrací ve žluči nemá žádné přednosti před cefazolinem.

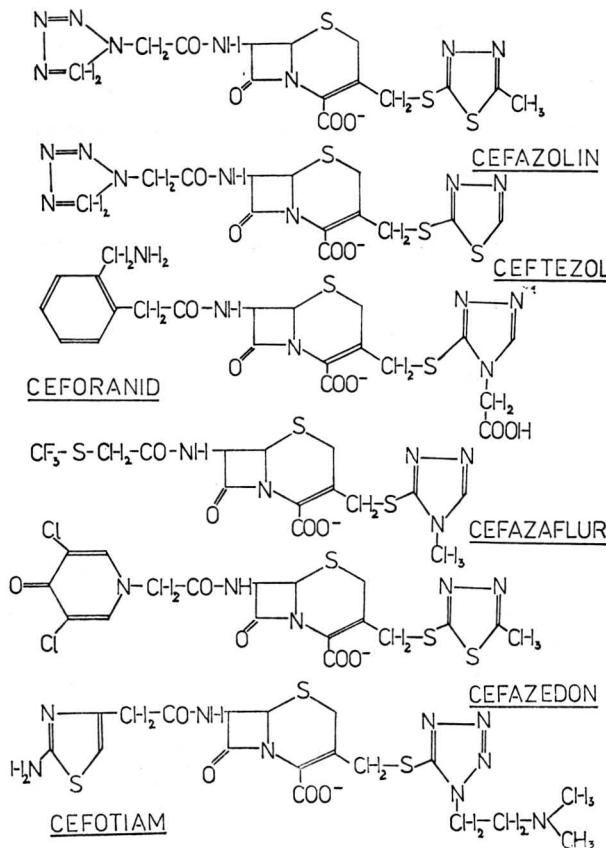
CEFORANID [23, 36, 42, 47] má spektrum analogické jako cefazolin. Jeho sérový poločas odpovídá zhruba 2,8 hodiny. Antibiotikum je z těla vylučováno asi z 50 % tubulární sekrecí, z druhé poloviny pak glomerulární filtrací. Pomalejší eliminace ceforanidu umožňuje dávkování v delších intervalech s pravděpodobně i efektnějším terapeutickým účinkem. Ceforanid je z těla vylučován nemetabolizovaný. Vazba na bílkoviny odpovídá 80 %. Dávkuje se 2krát denně 0,5–1,0 g, v případě potřeby vyšší dávky nitrožilně. Intravenózní infúze 2 g ceforanidu vede (při 30 min aplikaci) k srovnatelným maximům kolem 250,0 µg. Kombinace ceforanidu s amikacinem je velmi dobře snášena.

CEFAZAFLUR [2, 22, 36] účinkuje výborně na gram-pozitivní koky, z nichž valnou většinu inhibuje při MIC do 1,0 µg/ml (s výjimkou enterokoků). Vysoký účinek má rovněž na hemofily a gonokoky. Dobře účinkuje na většinu kmenů *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., a *Shigella* spp. Slabší účinek má na indol-pozitivní kmeny proteů, enterokoky a serratie, prakticky žádný na pseudomonády a anaerobní bakterie (zvl. kmeny *Bacteroides* spp.). Je stabilnější vůči beta-laktamázám než cefalotin, ale zdaleka nedosahuje stability cefoxitinu. Zdá se, že jeho vývin zůstane na experimentální úrovni.

CEFAZEDON má 3-substituent stejný jako cefazolin, a proto nepřekvapují analogické farmakokinetické vlastnosti: sérový poločas kolem 2,3 hodiny, vysoká vazba na bílkoviny odpovídající zhruba 92 %, vrcholové sérové hladiny kolem 17,5 µg/ml po podání 0,5 g i. m. Antibakteriální spektrum analogické cefazolinu.

CEFOTIAM [29, 38] má v poloze 7 jádra aminothiazolylacetamido radikál, dosud neobvyklý u předchozích derivátů. Ten nemá vcelku vliv na účinek proti gram-pozitivním mikrobům, zato ale mnohonásobně stupňuje aktivitu proti gramnegativním bacilům. Protekční testy

na zvířatech zatím nedaly jednoznačnou odpověď. Jisté je, že cefotiam bude možné podávat v nižších dávkách než cefazolin a přinejmenším se stejným účinkem. Sérový poločas cefotiamu odpovídá zhruba 2 hodinám, vazba na bílkoviny 38–53 %. (Obr. 4.)



Obr. 4. Cefalosporiny citlivé na laktamázy, metabolicky stabilní

Mezi dosud známými deseti perorálními cefalosporiny není ani jediný, který by neměl 7-acyl radikál obsahující nesubstituovanou aminoskupinu na alfa uhlíku a šestičlenný karbocyklický kruh. Je zřejmé, že analogicky jako u širokospektrých perorálních penicilinů, také u cefalosporinů je důležitá aminoskupina podmiňující vstřebatelnost ze zažívacího traktu. Současně ovlivňuje vstřebatelnost i metyl — nebo metylen radikál v poloze 3 jádra molekuly. Ačkoliv metyl radikály v poloze 3 významně pozitivně ovlivňují vstřebávání, jejich negativní stránkou je určité snížení antibakteriální aktivity.

CEFALEXIN [10, 20b, 24, 36, 37a, 40] byl zaveden do praxe v roce 1970 a patří dosud k nejrozšířenějším perorálním antibiotikům — cefalosporinům. Dobře se vstřebává ze zažívacího traktu a zhruba za 3/4 hodiny vytváří v séru vrcholové hladiny kolem 20,0 µg/ml po dávce 0,5 g. Poločas odpovídá asi 40 minutám a vazba na bílkoviny je velmi nízká (většina autorů udává pod 20 %). Odolává laktamáze stafylokoků, ale při analogickém spektru je účinek o něco nižší než u cefalotinu.

CEFRADIN (6, 18a, 18b, 20b, 36, 37a, 40) byl syntetizován v roce 1969 v laboratořích firmy Squibb. Je dobře perorálně vstřebatelný, stabilní vůči kyselinám. In vitro účinkuje mimo jiné výborně na stafylokoky, koliformní mikroby a klebsiely. Vazba na bílkoviny je nízká a odpovídá rozmezí 6–20 %, distribuční volum 21 litrů/1,73 m² tělesného povrchu. Sérový poločas odpovídá asi 35 minutám. Obvyklé dávkování je 4krát denně 0,5 g u septikémie 4krát 1 g denně.

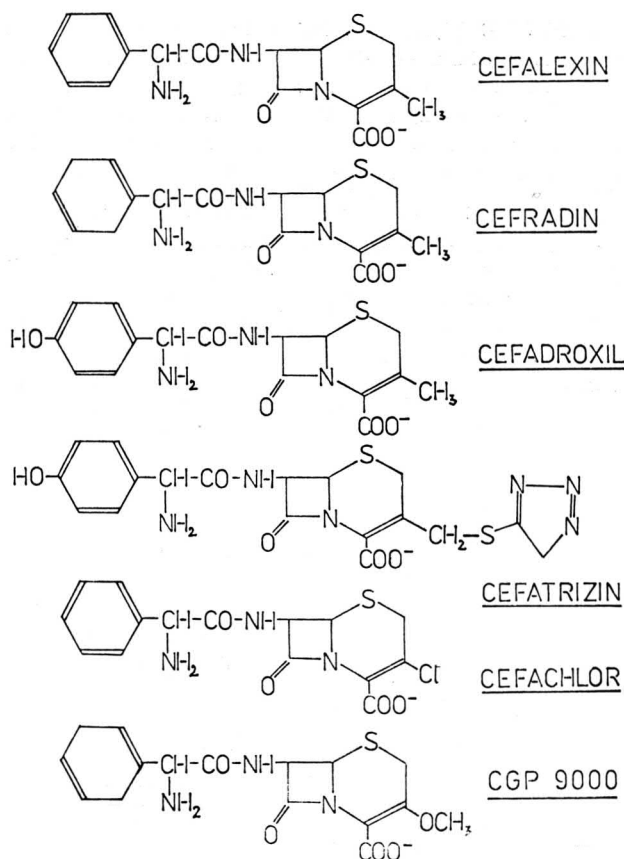
CEFADROXIL (13, 24, 36) je pomaleji absorbován a má nižší sérové koncentrace, ale delší poločas (1,3–1,5 hod) a pomalejší močovou exkreci než cefalexin při ekvivalentních dávkách. Po dávce 1 g per os na lačno dobrovolníkům vytváří cefadroxil sérová maxima kolem 33,0 µg/ml, po poloviční dávce kolem 18,0 µg/ml. Močové koncentrace mají vrchol kolem 1500–3000 µg/ml. Vazba na bílkoviny je nízká jako u ostatních perorálních derivátů.

CEFATRIZIN (34, 36, 37a, 40) se dostal do praxe kolem roku 1977. Má výborný účinek proti gram pozitivním bakteriím, které s výjimkou enterokoků inhibuje většinou při MIC do 1,0 µg/ml. Kmeny *E. coli*, *Klebs. pneumoniae*, *P. mirabilis* a *Salmonella* spp. inhibuje při MIC do 12,5 µg/ml. Na většinu enterokoků, *Serratia* a indol-pozitivních proteů neúčinkuje. Spolu s cefachlorem je účinnější na gramnegativní bakterie ve srovnání s ostatními perorálními deriváty. Oproti ostatním perorálním derivátům má cefatrizin relativně nízké sérové koncentrace a vyšší vazbu na bílkoviny.

CEFACHLOR (5, 10, 17, 24, 36, 39, 40) se dostává na scénu asi ve stejné době jako předchozí derivát. Je několikanásobně účinnější proti cefalexinu, střední MIC se pohybují často do 2,0 µg/ml. Spolu s cefatrizinem patří k nejúčinnějším perorálním derivátům proti gram pozitivním kokům a také na řadu gramnegativních účinkuje cefachlor lépe. Po podání 0,5 g na lačno vytváří se za 1 hodinu sérové koncentrace kolem 7,0 µg/ml, za 2 hodiny 11,5 µg/ml a za 4 hodiny kolem 1,2 µg/ml. Podání probenecidu zvyšuje hladiny ve druhé a třetí hodině po podání a zpomaluje jejich pokles. Podání 1 g na lačno může vést k sérovému maximu až kolem 30,0 µg/ml. Normální sérový poločas odpovídá 0,7–1,0 h, vazba na bílkoviny je nízká.

CGP-9000 (24, 36) má analogické spektrum jako předchozí, antibakteriální účinek nemá větší. Po srovnatelných dávkách vytváří zpravidla o něco vyšší koncentrace v séru než ostatní deriváty. (Obr. 5.)

CEFAMANDOL (3, 4, 9, 7, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 22, 29, 30, 36, 37, 37a, 38, 41, 43, 46) zahajuje skupinu laktamáza rezistentních derivátů s rozšířeným spektrem účinku. Zmínky o něm se objevily již v roce 1973. Antimikrobní spektrum postihuje při dosažitelných (in vivo) koncentracích stafylokoky, pyogenní streptokoky, pneumokoky, neisserie, *E. coli*, klebsie-



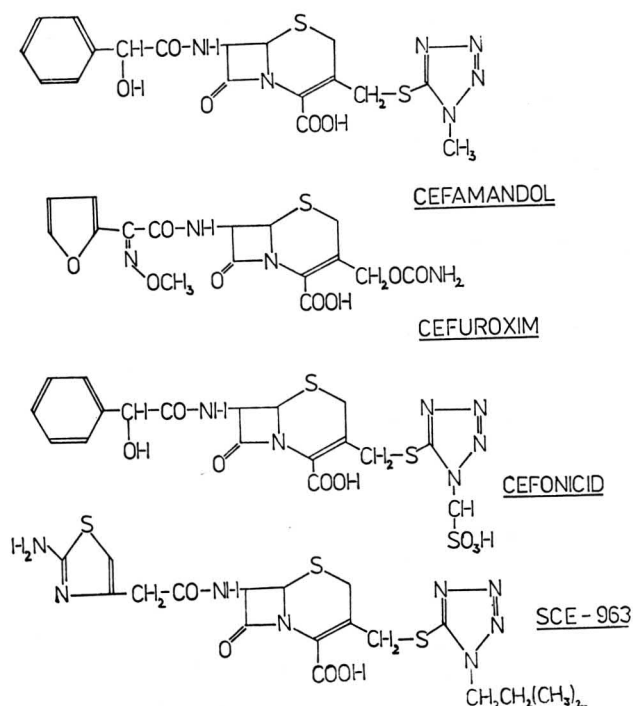
Obr. 5. Perorálně aplikovatelné cefalosporiny, laktamáza citlivé

ly, proteové kmeny, salmonely, shigely, do značné míry i anaeroby (včetně *Bacteroides*), některé kmeny *Serratia* a enterobakterů. Důležité je, že má dobrý účinek i na meticilin rezistentní stafylokoky — a to i při velkém inokulu. Vazba na bílkoviny séra odpovídá 70 až 75 %, poločas kolem 0,9 h. Dávka 1 g vytvoří v séru maximum odpovídající zhruba 22,0 µg/ml po nitrosvalovém a 85,0 µg/ml po nitrožilním podání. Vynikající průnik má cefamandol do žluči, takže reprezentuje asi jeden z nejlepších cefalosporinů pro podávání u afekcí žlučníku a biliárního traktu. Cefamandol je vhodný zvláště pro pediatrickou praxi, protože má široké spektrum, odolnost vůči stafylokokové laktamáze a výborné farmakokinetické vlastnosti. V omezené míře proniká i do likvoru.

CEFUROXIM (5, 29, 32, 36, 37a) je odolnější vůči betalaktamázám než cefamandol. Aktivitu má srovnatelnou s ostatními cefalosporiny, včetně cefamandolu a cefoxitinu. Výborně účinkuje na stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, (enterokoky jsou často rezistentní), na *E. coli*, klebsiely, salmonely, shigely, citrobaktery, *P. mirabilis*, řadu enterobakterů. Mezi cefuroxim rezistentní kmeny patří často *Serratia*, indol-pozitivní proteové kmeny, méně často *Bacteroides fragilis* (řada z nich je výborně citlivých). Cefuroxim je méně vázán na bílkoviny (asi 33 %) a má delší sérový poločas. Nitrosvalová aplikace 0,5 g vede k sérovému maximu kolem 25,0 µg/ml.

CEFONICID [1,36] je velmi podobný cefamandolu co do antibakteriální aktivity a odolnosti vůči laktamázám. Je z 98 % vázán na bílkoviny séra, zato má dlouhý sérový poločas — 2,6 h. Podle experimentů na zvířatech (údaje z roku 1978) má podstatně vyšší sérové hladiny ve srovnání s cefamandolem a cefazolinem.

SCE-963 je 7-aminothiazolyl-, 3-tetrazolylthiometyl derivát, popsáný japonskými pracovníky v roce 1978. Gram-pozitivní bakterie inhibuje zpravidla při MIC 0,1–1,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, gramnegativní bacily včetně proteů a enterobakterií při 0,2–1,56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 50 % serratií při 25,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Má 10krát vyšší účinek na G-bakterie než cefalotin. V protektivních testech s infekcí G-bacily na myších byl 30krát účinnější než cefazolin. (Obr. 6.)



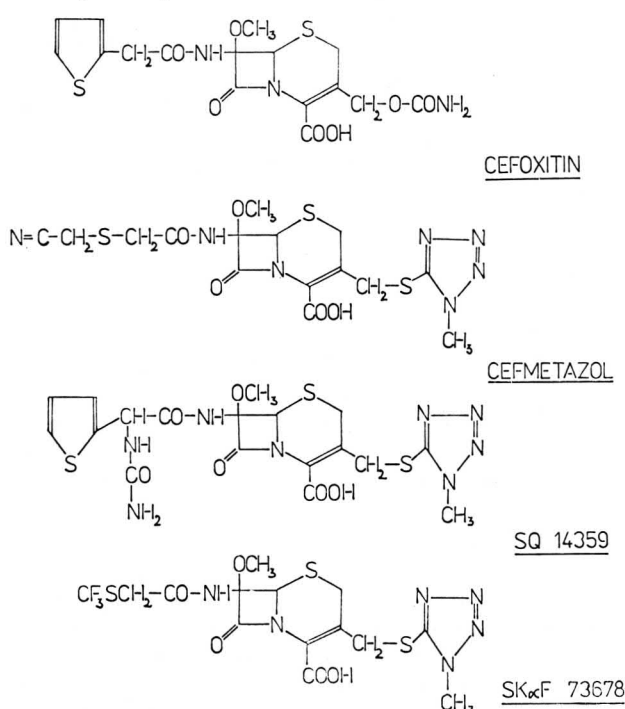
Obr. 6. Cefalosporiny s rozšířeným spektrem účinku, laktamáza rezistentní

CEFOXITIN [3, 5, 10, 27, 30, 31, 32, 36, 37a, 41, 43] je znám od roku 1970. Patří k zástupcům 7-alfa-methoxy cefalosporinů, dříve zvaných též cefamyciny. Methoxyskupina chrání velmi výkonně laktamový kruh před enzymatickou destrukcí. Spektrum účinku je velmi široké: vedle slabšího působení na gram-pozitivní bakterie dominuje silný efekt na gram-negativní bacily, zahrnující i proteové kmeny, serratie, enterobaktery. Cefoxitin efektivně potlačuje růst převážně většiny anaerobních bakterií, nevymáje ani kmeny *Bacteroides* spp. Účinek na pseudomonády je slabý. Cefoxitin má relativně krátký poločas (kolem 50 minut), výrazněji se váže na bílkoviny séra (přes 70 %). Po dávce 1 g i. m. dosahují maximální sérové hladiny hodnoty až 30,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, po intravenózní aplikaci jsou počáteční koncentrace přirozeně vyšší. Průnik do tkání je dobrý. Léčebná aplikace u závažnějších infekcí

odpovídá podávání 2 g i. v. každých 6–8 hodin, při lehčích infekcích nebo v druhé fázi léčby lze podávat 3krát 1 g denně nitrosvalově.

CEFMETAZOL [29, 36, 37a] má výraznější účinek než cefoxitin. Patří také k 7-alfa-methoxy derivátům. Má analogické spektrum jako cefoxitin, oba také účinkují mimo jiné na *Legionella pneumophila*. Sérový poločas přesahuje 1 hodinu; nitrosvalová aplikace 0,5 g vytvoří plazmové koncentrace až 40,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Proteinová vazba odpovídá asi 66 %.

SQ-14359 a SK+F 73678 jsou deriváty popsány v roce 1978. Jejich struktura je řadí do jedné skupiny s oběma předchozími cefalosporiny. Mají rovněž velmi široké spektrum účinku, často intenzivní baktericidní účinek. Není vyloučeno, že některý z nich obohatí náš léčebný arzenál. Zatím se nedostaly do širšího klinického zkoušení. (Obr. 7.)



Obr. 7. Cefalosporiny s širokým spektrem účinku, laktamáza rezistentní

Další skupina cefalosporinů je charakterizována velice širokým spektrem účinku, které zahrnuje též výrazný efekt vůči kmenům *Pseudomonas aeruginosa*, případně i jiným pseudomonádám.

CEFOTAXIM (HR 756) [5, 7, 8, 11, 16, 25, 28, 29, 30, 35, 36, 37a, 41, 48] je vůči některým gram-negativním bacilům vysoce baktericidní, často srovnatelný s účinkem silných aminoglykosidových antibiotik. Určitou výjimku tvoří *Enterobacter cloacae* s nízkou citlivostí a *Pseudomonas aeruginosa* se střední citlivostí in vitro, ale relativně slabou citlivostí in vivo. Enterokoky jsou necitlivé. Z anaerobů jsou velmi dobře citlivé peptokoky, peptostreptokoky, klostridia, středně citlivé bakterioidy. Sérový poločas cefotaximu odpovídá 1,15–1,30 hodin, frakcionální distribuční volum 32–37 lit-

rům. Po nitrosvalové aplikaci 0,5 g vytváří se vrcholová hladina na úrovni 10,0–12,0 $\mu\text{g/ml}$, po 1,0 g kolem 20,0 $\mu\text{g/ml}$. Nitrožilní aplikace 0,5 g vede k vrcholu přes 40 $\mu\text{g/ml}$, dvojnásobná dávka přes 90,0 $\mu\text{g/ml}$ a dávka 2,0 g vytvoří maximální koncentrace přes 150,0 $\mu\text{g/ml}$. Vazba na bílkoviny odpovídá asi 40 %.

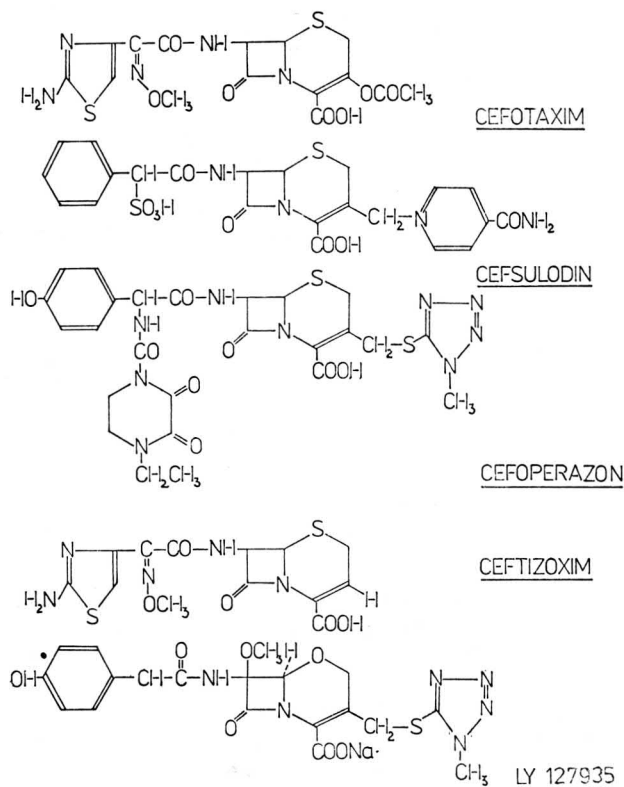
CEFSULODIN [5, 20, 36, 44], dříve známý pod označením SCE-129 a CGP-7114/E, patří k novějším cefalosporinům s výrazným účinkem proti *Pseudomonas aeruginosa*. V některých případech se cefsulodin ukázal 16–32krát účinnější než karbenicilin na *Ps. aeruginosa*, byl však aktivní i vůči kmenům *Pseudomonas diminuta*, *Ps. maltophilia*, *Ps. paucimobilis*, *Ps. pseudocaligenes*. Jeho MIC je málo ovlivňována velikostí inokula. Vysoká odolnost vůči beta-laktamázám, zvláště pseudomonádovým, enterobakterovým a proteovým, je pro něj charakteristická. Je to prvý pravý antipseudomonádový cefalosporin vůbec. Jinak má úzké spektrum účinku a působí výrazněji jen na stafylokoky, streptokoky, rovněž na řadu anaerobních bakterií včetně *B. fragilis* (zde v koncentracích 15,0–30,0, někdy i více $\mu\text{g/ml}$). V těle se cefsulodin nemetabolizuje a vylučuje nezměněný močí ve vysokých koncentracích. Jeho poločas [$t_{1/2}$] překračuje lehce 1,5 hodiny; aplikace 0,5 g i. m. vede k sérovým maximům kolem 20,0 $\mu\text{g/ml}$; vazba na bílkoviny je nízká a odpovídá asi 30 %. Japonští badatelé udávají dobré klinické zkušenosti u infekcí močového traktu, respiračních infekcí, keratitid a sepsí. Angličtí pracovníci vyzkoušeli s úspěchem cefsulodin samotný a v kombinaci s gentamycinem.

CEFOPERAZON [5, 16, 26, 33, 36] má rovněž výborný protipseudomonádový účinek a proti cefsulodinu velmi široké spektrum účinku. Na 90 % a více dále uvedených bakteriálních rodů účinkuje při MIC: *Ps. aeruginosa* 16,0 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia marcescens* 16,0 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* 128,0 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella oxytoca* 1,0 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 1,0 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter aerogenes* 8,0 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter cloacae* 32 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* 0,25 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* 0,5 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus rettgeri* 4,0 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus morganii* 16,0 $\mu\text{g/ml}$, *Prov. stuartii* 4,0 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter diversus* 2,0 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter freundii* 16,0 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. aureus* 4,0 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. epidermidis* 32,0 $\mu\text{g/ml}$, *Str. pyogenes* 0,12 $\mu\text{g/ml}$, *Str. pneumoniae* 0,06 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* 0,06 $\mu\text{g/ml}$, *Str. faecalis* 64,0 $\mu\text{g/ml}$, *Bacteroides* spp. 64,0 $\mu\text{g/ml}$, klostidia 2,0 $\mu\text{g/ml}$, peptokoky 4,0 $\mu\text{g/ml}$, peptostreptokoky 6,0 $\mu\text{g/ml}$. Odolnost vůči bakteriálním laktamázám je vysoká. Sérový poločas je příznivý — blíží se 2 hodinám. Vazba na bílkoviny séra je vysoká a odpovídá asi 87 %. Aplikace 0,5 g vede k vysokým maximům v séru mezi 30,0–40,0 $\mu\text{g/ml}$. Preparát vstupuje do klinického použití s dobrou perspektivou.

CEFTIZOXIM [19, 21, 29, 36], desacetoxymetyl derivát cefotaximu. Má velmi široké spektrum účinku. V nízkých koncentracích působí baktericidně mimo jiné na klebsiely, enterobaktery, *serratie* a *Bacteroides* spp. Na řadu gramnegativních bakterií působí již při MIC 0,06 až 0,12 $\mu\text{g/ml}$. Ceftizoxim je zcela odolný vůči beta-laktamázám.

Moxalaktam — LY127935 [5, 16, 36, 37] je nový semisyntetický preparát, u kterého je síra nahrazena kyslíkem v šestičlenném konvenčním cefemovém jádře. Na-

víc má tento derivát 7-alfa-methoxy skupinu na alterovaném cefemovém jádře, která je nezbytná pro protekci vůči laktamázám. LY127935 překonává účinek penicilinů a cefalosporinů. Většinu enterobakteriace inhibuje při MIC do 1,0 $\mu\text{g/ml}$, kmeny *Bacteroides* spp. a *Staphylococcus aureus* do 8,0 $\mu\text{g/ml}$, řadu kmenů *Ps. aeruginosa* při koncentraci do 12,5 $\mu\text{g/ml}$, některé při 64,0 $\mu\text{g/ml}$. Nesmírně široké spektrum účinku, sahající od gram-pozitivních koků (výjimku tvoří kmeny *Streptococcus faecalis*) přes valnou většinu anaerobních mikroorganismů, gramnegativních koků, gramnegativních bacilů až po *serratie* a pseudomonády, zdá se slibovat oxa-beta-laktamům velmi slibnou budoucnost. Vrcholové sérové hladiny po aplikaci 1 g do svalu přesahují 50,0 $\mu\text{g/ml}$, při dvacetiminutové nitrožilní aplikaci téhož množství pak 70,0 $\mu\text{g/ml}$. Sérový poločas je udáván na 2,3 až 3 hodiny, renální exkrece přesahuje 30 % za 2 hodiny, 70 % za 24 hodin. Vazba na proteiny odpovídá asi 50 %. Farmakokinetika moxalaktamu se do značné míry podobá kinetice cefazolinu, ale LY má delší sérový poločas, nižší vazbu na bílkoviny a větší distribuční prostor. Potvrdí-li se dosavadní výsledky několika málo studií, bude vývoj 1-oxa-beta-laktamů reprezentovat nové, přímo revoluční období v chemoterapii. (Obr. 8.)



Obr. 8. Cefalosporiny s širokým spektrem, protipseudomonádové, laktamáza rezistentní

Přehledný obraz základních vlastností všech popsaných cefalosporinových derivátů podávají tab. 1–6. Uvádějí spektrum účinku i jeho stupeň, vzdornost vůči laktamázám, sérový poločas v hodinách, vrcholové sérové hladiny v mikrogramech a na mililitr a vazbu na bílkoviny séra v procentuálním vyjádření.

Souhrn

Práce uvádí současný přehled cefalosporinových antibiotik, jejich rozdělení, spektrum účinku a základní farmakokinetické parametry. Jsou popsány základní deriváty cefalotin a cefaloridin, metabolicky nestabilní cefapirin a cefacetril, stabilní a laktamáza citlivé deriváty cefazolin, ceftexol, cefazafur, cefazedon, cefotiam, řada perorálních cefalosporinů, jako cefalexin, cefradin, cefadroxil, cefatrizin, cefachlor, deriváty odolávající bakteriálním laktamázám a s rozšířeným spektrem účinku, jako cefamandol, cefuroxim, cefonicid, cefoxitin, cefotaxim a další z této skupiny účinkující výborně i na pseudomonádové kmeny, jako cefsulodin, cefoperazon a ceftizoxim a konečně slibný zástupce 1-oxa-laktamů (nepravý cefalosporin) moxalaktam čili LY 127935 s nesmírně širokým spektrem účinku a vynikajícími farmakokinetickými vlastnostmi. Práce je doplněna tabulkou systematického třídění cefalosporinů, přehledem strukturních vzorců všech derivátů a grafickým znázorněním základních vlastností popsaných cefalosporinů.

Klíčová slova: Cefalosporinová antibiotika; Přehled; Charakteristika.

Literatura

- Actor, P. aj.: SK+F 75073, new parenteral broad-spectrum cephalosporin with high and prolonged serum levels. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 13, 1978, s. 784—790.
- Aswapokee, N. - Neu, H. C.: In vitro activity and beta-lactamase stability of cefazafur compared with those of beta-lactamase-stable cephalosporins. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 15, 1979, s. 444—446.
- Bayer, A. S. - Chow, A. W. - Conception, N. F. - Guze, L. B.: Comparative in vitro activity of five cephalosporins against *Lactobacilli*. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 112—113.
- Beaty, H. N. - Walters, E.: Pharmacokinetics of cefamandol and ampicillin in experimental meningitis. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 584—588.
- Borobio, M. V. - Aznar, J. - Jomenez, R. - Garcia, F. - Perea, E. J.: Comparative in vitro activity of 1-oxa-beta-lactam (LY 127935) and cefoperazon with other beta-lactam antibiotics against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 17, 1980, s. 129 až 131.
- Caloza, D. L. - Samar, R. W. - Bernfeld, G. E.: Intravenous use of cephadrine and cefazolin against serious infections. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 15, 1979, s. 119—122.
- Counts, G. W. - Turck, M.: Antibacterial activity of a new parenteral cephalosporin — HR 756: comparison with cefamandol and ceforanide. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 64—68.
- Chabbert, Y. A. - Lutz, A. L.: HR 756, the syn isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 14, 1978, s. 749—754.
- Chang, Ch. T. aj.: Pharmacokinetics and safety of cefamandol in infants and children. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 14, 1978, s. 838—841.
- Chow, A. W. - Bednorz, D.: Comparative in vitro activity of newer cephalosporine against anaerobic bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 14, 1978, s. 668—671.
- Fu, K. P. - Aswapokee, P. - Ho, I. - Matthijssen, Ch. - Neu, H. C.: Pharmacokinetics of cefotaxime. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 592—597.
- Gerding, D. N. aj.: Ascitic fluid cephalosporin concentrations: influence of protein binding and serum pharmacokinetics. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 14, 1978, s. 234—239.
- Ginsburg, Ch. M. - McCracken, G. H. - Clahsen, J. C. - Thomas, M. L.: Clinical pharmacology of cefadroxil in infants and children. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 13, 1978, s. 845—848.
- Greenberg, R. N. - Scalcini, M. C. - Sanders, Ch. V. - Lewis, A. C.: Cefamandol therapy in anaerobic infections. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 15, 1979, s. 337 až 341.
- Griffith, R. S. - Black, H. R. - Brier, G. L. - Wolny, J. D.: Cefamandole: in vitro and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 10, 1976, s. 814—823.
- Hall, W. H. - Opfen, B. J. - Gerding, D. N.: Comparative activities of the oxa-beta-lactam LY 127935, cefotaxime, cefoperazone, cefamandole and ticarcillin against multiply resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 17, 1980, 273 až 297.
- Hodges, G. R. - Liu, Ch. - Hinthorn, D. R. - Harms, J. L. - Dworzak, D. L.: Pharmacological evaluation of cefachlor in volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 14, 1978, s. 454—456.
- John, J. F. - McNeill, W. F.: Activity of cephalosporins against methicillin-susceptible and methicillin-resistant, coagulase negative staphylococci: minimal effect of beta-lactamase. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 17, 1980, s. 179—183.
- 18a. Jakovlev, V. P. - Klimova, V. S. - Rudzit, E. A.: Srovnatelnoje izučeniye raspredeleniya polysintetičeskich cefalosporinov v organizme krys. *Antibiotiki*, 24, 1979, s. 109—114.
- 18b. Jakovlev, V. P. - Maršák, A. M. - Klimova, V. S.: Farmakokinetika polysintetičeskich cefalosporinov dlja pareteralnogo primeneniya u chirurgičeskich bolnyh. *Antibiotiki*, 23, 1978, s. 841—845.
- Kamimura, T. - Matsumoto, Y. - Okada, N. - Mine, Y. - Nishida, M. - Goto, S. - Kuwahara, S.: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: in vitro and in vivo antibacterial activities. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 540—548.
- King, A. - Shannon, K. - Phillips, I.: In vitro antibacterial activity and susceptibility of cefsulodin, an antipseudomonal cephalosporin, to beta-lactamases. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 17, 1980, s. 165—169.
- 20a. Klimova, V. S.: Cirkulacija cefazolina i cefapirina v krovi krolikov. *Antibiotiki* 23, 1978, s. 814—816.
- 20b. Klimova, V. S.: Srovnatelnoje izučeniye raspredeleniya cefaleksina i cefradina v organizme krys. *Antibiotiki*, 24, 1979, s. 764—767.
- Kojo, H. - Nishida, M. - Goto, S. - Kuwahara, S.: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to beta-lactamase. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 549—553.
- Laverdiere, M. - Welter, D. - Sabath, L. D.: Use of a heavy inoculum in the in vitro evaluation of the anti-staphylococcal activity of 19 cephalosporins. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 13, 1978, s. 669—675.
- Lee, F. H. aj.: Comparative pharmacokinetics of ceforanide (BL-S786R) and cefazolin in laboratory animals and humans. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 17, 1980, s. 188—192.
- Lode, H. - Stahlmann, R. - Koeppe, P.: Comparative pharmacokinetics of cephalexin, cefachlor, cefadroxil and CGP 9000. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 1—6.
- Lüthy, R. aj.: Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 16, 1979, s. 127—133.

26. Matsubara, N. - Minami, S. - Muraoka, T. - Saikawa, I. - Mitsuhashi, S.: In vitro antibacterial activity of cefoperazone [T-1551], a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 731—735.
27. McCloskey, R. V.: Results of a clinical trial of cefoxitin, a new cephamycin antibiotic. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 12, 1977, s. 636—641.
28. Mirelman, D. - Nuchamowitz, Y.: Biosynthesis of peptidoglycan in *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of the inhibitory effects of cefotaxime, its anti-isomer, and the syn-S-oxide compound. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 17, 1980, s. 115—119.
29. Murakawa, T. aj.: Pharmacokinetics of ceftizoxime in animals after parenteral dosing. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 17, 1980, s. 157—164.
30. Murray, P. R. - Christman, J. L. - Medoff, G.: In vitro activity of HR 756, a new cephalosporin, against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 452—454.
31. Nair, S. R. - Cherubin, Ch. E.: Use of cefoxitin, new cephalosporin-like antibiotics, in the treatment of anaerobic and aerobic infections. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 866—875.
32. Neu, H. C. - Fu, K. P.: Cefuroxime, a beta-lactamase-resistant cephalosporine with a broad spectrum of Gram-positive and -negative activity. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1978, s. 657—664.
33. Neu, H. C. - Fu, K. P. - Aswapokee, N. - Aswapokee, P. - Kung, K.: Comparative activity and beta-lactamase stability of cefoperazone, a piperazine cephalosporin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 150 až 157.
34. Neu, H. C. - Fu, K. P.: Cefatrizine activity compared with that of other cephalosporins. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 209—212.
35. Neu, H. C. - Aswapokee, N. - Aswapokee, P. - Fu, K. P.: HR 756, a new cephalosporin active against Gram-positive and Gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 273—281.
36. O'Callaghan, C. H.: Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with established compounds. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5, 1979, s. 635—671.
37. Parsons, J. N. - Romano, J. M. - Levison, M. E.: Pharmacology of a new 1-oxa-beta-lactam (LY 126935) in normal volunteers. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 17, 1980, s. 226—228.
- 37a. Povarov, L. S.: Uspechi v oblasti polučeniya polusintetičeskich cefalosporinov. *Antibiotiki*, 4, 1979, s. 376—393.
38. Ratzan, K. R. - Baker, H. B. - Lauredo, I.: Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 985—987.
39. Santoro, J. aj.: Pharmacology of cefaclor in normal volunteers and patients with renal failure. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 13, 1978, s. 951—954.
40. Shadomy, S. - Wagner, G. - Carver, M.: In vitro activities of five oral cephalosporins against aerobic pathogenic bacteria. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 12, 1977, s. 609—613.
41. Sosna, J. P. - Murray, P. R. - Medoff, G.: Comparison of the in vitro activities of HR 756 with cephalothin, cefoxitin, and cefamandole. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 876—879.
42. Smyth, R. D. - Pfeffer, M. - Glick, A. - Harken, D. R. - van - Hottendorf, G. H.: Clinical pharmacokinetics and safety of high doses of ceforanide (BL-S786R) and cefazolin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 615—621.
- 42a. Šerševskaja, R. S.: Dinamika izmeněnija čuvstvitělnosti šigell k gentaciminu i cefaloridinu in vitro. *Antibiotiky* 24, 1979, s. 458—460.
43. Tally, F. P. - O'Keefe, J. P. - Sullivan, N. M. - Gorbach, S. L.: Inactivation of cephalosporins by *Bacteroides*. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 16, 1979, s. 565—571.
44. Tanayama, S. - Yoshida, K. - Kanai: Metabolic fate of SCE-129, a new antipseudomonal cephalosporin, after parenteral administration in rats and dogs. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 137—143.
45. Tsuchiya, K. aj.: SCE-963, a new broad spectrum cephalosporin: in vitro and in vivo antibacterial activities. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 551—568.
46. Walker, S. H. - Gahol, V. P.: Pharmacokinetics of cefamandole in infants and children. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 315—317.
47. Weaver, C. S. - LeBlanc, B. M. - Bodey, G. P.: BL-S786 (Ceforanide) a new parenteral cephalosporin: in vitro studies. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 15, 1979, s. 318—322.
48. Wise, R. - Rollason, T. - Logan, M. - Andrews, J. M. - Bedford, K. A.: HR 756, a highly active cephalosporin: comparison with cefazolin and carbenicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 14, 1978, s. 807—811.