

اکینوکاندین‌ها

گروه جدید ضدقارچ

دکتر مرتضی ثمینی

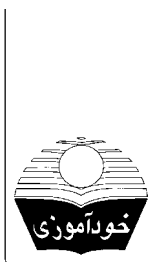
استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

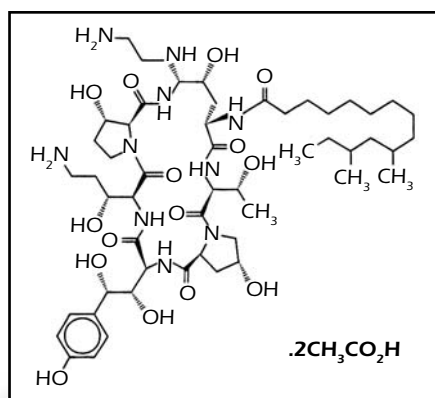
در ۲۵ سال گذشته، وقوع عفونت‌های قارچی به طور چشم‌گیری افزایش یافته و به ویژه عفونت‌های قارچی مهاجم با منشا بیمارستانی در بیماران بستری در بیمارستان توسعه یافته است. بیشترین خطر برای بیمارانی است که سیستم ایمنی مختل دارند (مثل بیماران آلوده به HIV و یا بیمارانی که شیمی‌درمانی سرطان شده یا با سایر داروهای سرکوبگر ایمنی درمان می‌شوند).

اگرچه انواع کاندیدا عادی‌ترین علت عفونت‌های قارچی هستند ولی اپیدمیولوژی عفونت‌های قارچی مهاجمی تغییر یافته است. فرکانس و اهمیت نسبی عفونت‌های ناشی از آسپرژیلوس در حال افزایش است. ریه‌ها عادی‌ترین جایگاه برای بیماری مهاجمی قارچی بوده و بعد از ریه، سیستم عصبی

مرکزی جایگاه عادی می‌باشد. همچنین یک شیفت در عفونت‌های ناشی از اورگانوسم‌های کاندیدیایی دیده می‌شود. کاندیدا آلبیکانس عادی‌ترین پاتوژن غیرتهاجمی باقی مانده (مثل کاندیدایازیز مری و واژینال) ولی انواع non-albicans کاندیدا به طور چشم‌گیری در کاندیدایازیز مهاجمی دخیل هستند و اهمیت این موضوع در این است که عفونت‌های کاندیدیایی امروزه در آمریکا چهارمین علت منجر به عفونت‌های جریان خون از منشا بیمارستانی بوده و انواع غیرآلبیکانس غالباً به درمان‌های رایج با آزول‌ها یا آمفوتریسین B کمتر حساس هستند. علاوه بر این که کارایی داروهای ضدقارچ موجود باید بررسی شود مشکلات مربوط به قابلیت تحمل آن‌ها نیز مطرح می‌باشند. مصرف آمفوتریسین B، همراه با سمیت کلیوی قابل توجه است در صورتی



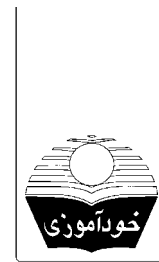
می‌کنند. این آنزیم کاتالیزکننده مرحله کلیدی در سنتز سل‌وال سلول‌های قارچ است. در حال حاضر سه دارو از اکتینوکاندین‌ها به اسامی کاسپوفانجین (casposfungin)، میکافانجین (micafungin) و آنیدولافانجین (Anidulafungin) وارد بازار مصرف شده‌اند. اولین داروی این گروه که مصرف بالینی پیدا کرده کاسپوفانجین بوده است (شکل ۱). همه اکتینوکاندین‌هایی که امروزه در دسترس قرار دارند دارای بهره‌دهی بیولوژیک خوراکی کم هستند و بدین جهت فقط به صورت فرآورده‌های تزریقی تهیه می‌شوند. کاسپوفانجین به صورت ویال‌های حاوی ۵۰ و ۷۰ میلی‌گرم پودر با نام تجاری Cancidas عرضه می‌شود. اکتینوکاندین‌ها طیف ضدقارچی باریک‌تر از آمفوتریسین B (از داروهای ضدقارچ موثر در غشا



شکل ۱ - ساختار شیمیایی کاسپوفانجین

که آزرول‌ها از لحاظ ایجاد سمیت کبدی و ایجاد تداخل‌های دارو - دارو قابل توجه هستند. کاسپوفانجین (Merck و Cancidas) اولین داروهای ضدقارچ اکتینوکاندین است که جواز مصرف گرفته است. میکافانجین (Mycamin, Astellas) داروی دوم این گروه در مارچ ۲۰۰۵ توسط FDA تایید شده و سومین داروی ضدقارچ از این گروه آنیدولافانجین (ErAxis و pfizer) در فوریه ۲۰۰۶ برای درمان کاندیدی، کاندیدیازیز مری و آبسه‌های داخل شکمی و پریتونیت ناشی از عفونت‌های کاندیدیایی مورد تایید قرار گرفته است. گرچه نیاز به اطلاعات بیشتری وجود دارد تا معلوم شود که آیا آنیدولافانجین مزیت بالینی نسبت به داروهای قبلی این گروه دارد یا نه، ولی یک مطالعه آزمایشگاهی بزرگ درباره تاثیر آنیدولافانجین بر ایزولات‌های کاندیدا آلیکانس از جریان خون نشان داده که این دارو ۸ تا ۱۶ برابر موثرتر از کاسپوفانجین می‌باشد.

اهداف داروهای ضدقارچ معمولاً غشا سیتوپلاسمی سلول‌های قارچ یا سنتز اسیدهای نوکلئیک سلول‌های قارچ است ولی داروهای گروه اکتینوکاندین‌ها (echinocandins) داروهایی هستند که سل‌وال (دیواره سلولی) سلوهای قارچ را هدف‌گیری می‌کنند که این دیواره در سلول‌های پستانداران وجود ندارد. این داروها ملکول‌های حلقوی بزرگ و هگزاپپتیدی با زنجیرهای جانبی چربی‌دوست هستند که آنزیمی به نام 1,3-β-D-glucan را مهار

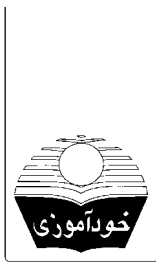


تزیق می‌شود. در بیمارانی که بیماری کبدی با شدت متوسط تا شدید داشته باشند غلظت خونی کاسپوفانجین افزایش می‌یابد و بالطبع شانس بروز اثرات جانبی بیشتر می‌شود. در صورتیکه در بیمار تحت درمان سیکلوسپورین (Sandimmune) هم‌زمان مصرف شود شانس بروز مشکلات کبدی زیاد می‌شود. در صورتی که در بیمار تحت درمان با تاکرولیموس (Prograf) هم‌زمان مصرف شود، کاسپوفانجین اثرات تاکرولیموس را کاهش می‌دهد و احتمالاً نیاز به افزایش دوز تاکرولیموس را ایجاد می‌کند. در یک مطالعه دوسوکور و multina-tional که روی ۱۰۹۵ بیمار انجام شده کارایی و سلامتی کاسپوفانجین با آمفوتریسین B لیپوزمی در بیمارانی مبتلا به عفونت قارچی با تب مداوم و نوتروپنی مقایسه شدند. در این مطالعه ۵۵۶ بیمار کاسپوفانجین و ۵۳۹ بیمار آمفوتریسین B لیپوزمال دریافت کرده و نتیجه‌گیری شده که کاسپوفانجین به اندازه آمفوتریسین B لیپوزمال موثر بوده و بهتر از آن تحمل می‌شود.

از عوارض جانبی کاسپوفانجین می‌توان به سردرد، تب، کاهش هموگلوبین، افزایش آلکالین فسفاتاز و ترانس‌آمیناز، هیپوکالمی، تهوع و استفراغ، عوارض خونی (افزایش ائوزینوفیل‌ها، کاهش نوتروفیل‌ها، کاهش WBC، کم‌خونی، کاهش پلاکت‌ها) و عوارض موضعی مثل درد و التهاب و فلبیت و برافروختگی، ادم صورت و تاکیکاردی اشاره نمود.

سیتوپلاسمی سلول‌های قارچ دارند. به‌طوری که بیشتر علیه انواع آسپریلوس و کاندیدا موثر می‌باشند. به‌ویژه کاسپوفانجین که اثر قارچ‌کشی بسیار خوبی علیه کاندیدا دارد و مطالعات بالینی نشان داده که سودمندی این دارو در درمان عفونت‌های تهاجمی کاندیدیایی معادل آمفوتریسین می‌باشد. در بیمارانی با سیستم ایمنی مختل که مبتلا به عفونت‌های تهاجمی آسپرژیلوسی و کاندیدیایی می‌باشند توام درمانی با کاسپوفانجین و وریکونازول به‌طور ویژه‌ای موثر می‌باشد. مزیت اگینو کاندین‌ها در این است که با دوزهای معمول اثرات جانبی خفیفی ایجاد کرده و بهتر از آمفوتریسین B تحمل می‌شود و در فعالیت سیتوکرم P450 چندان دخالت نکرده و بنابراین با داروهای دیگر تمایل به تداخل چندانی ندارند.

دوز کاسپوفانجین در بیمارانی مختلف می‌تواند متفاوت باشد. در افراد بزرگسال، ابتدا ۷۰ میلی‌گرم به‌صورت انفوزیون داخل وریدی در عرض یک ساعت است و سپس دوز روزانه به ۵۰ میلی‌گرم داخل وریدی کاهش داده می‌شود. در مورد عفونت قارچی در مری، دوز شروع نیز به جای ۷۰ میلی‌گرم، ۵۰ میلی‌گرم می‌باشد. کارایی و سلامتی کاسپوفانجین در بچه‌ها به اثبات نرسیده است. در نارسایی کلیوی تعدیل دوز برای کاسپوفانجین لازم نیست و به دنبال دیالیز دوز مکمل لازم نمی‌باشد. در نارسایی کبدی خفیف تعدیل دوز لازم نیست ولی در نارسایی کبدی متوسط دوز حمله همچنان ۷۰ میلی‌گرم و روزهای بعدی ۳۵ میلی‌گرم



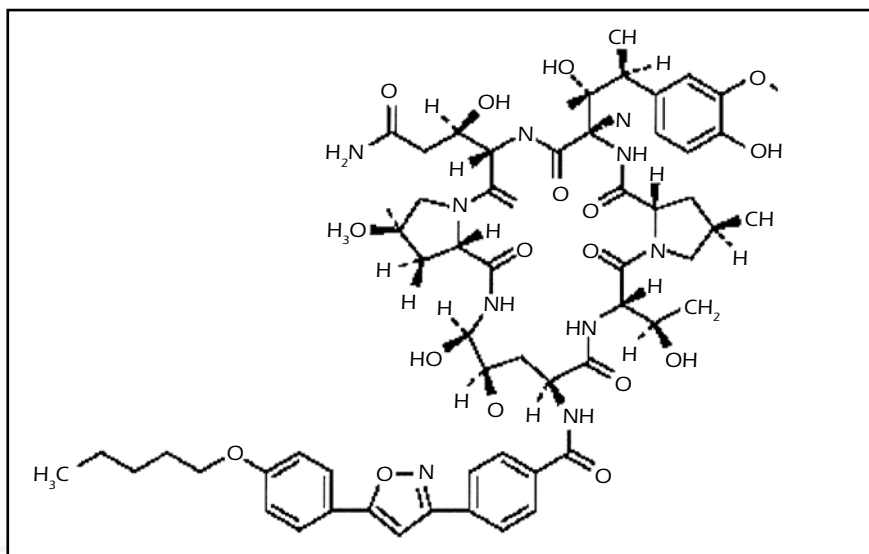
ویال موقع تزریق در ۵ میلی‌لیتر نرمال‌سالین یا دکستروز ۵ درصد حل می‌شود. در صورت حل شدن در نرمال‌سالین، pH بین ۵ تا ۷ است. میکافانجین نباید همراه با داروهای دیگر انفوزه شود زیرا وقتی با داروهای دیگر مخلوط شود رسوب می‌کند. برای درمان کاندیدیازیس مری دوز پیشنهادی ۱۵۰ میلی‌گرم در روز ۱۰ تا ۳۰ روز و برای پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی در بیماران گیرنده HSCT (بیمارانی که ترنس‌پلنت سلول‌های پایه هماتوپوئیتیک گرفته‌اند) روزانه ۵۰ میلی‌گرم ۶ تا ۵۱ روز (به‌طور متوسط ۱۹ روز) است. میکافانجین در بچه‌های با سنین متفاوت (کوچک‌تر از ۴ هفته تا ۱۶ ساله) با دوز 2-3mg/kg مورد مطالعه قرار گرفته و با آمفوتریسین B لیپوزومی مقایسه شده و تفاوتی در کارایی دو دارو گزارش نشده است. تعدیل دوز در بیماران با کلیه و کبد آسیب‌دیده برای این دارو لازم نمی‌باشد. در بیماری نیز که هم‌زمان مایکوفنولات، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، پردنیزولون، سیرولیموس، نیفدپین، فلوکونازول، ریتوناویر یا ریفامپین دریافت کرده باشند تعدیل دوز لازم نمی‌باشد. دوز حمله معمولاً لازم نیست زیرا غلظت خونی بیمار پس از سه دوز روزانه به ۸۵ درصد غلظت یکنواخت می‌رسد. از عوارض جانبی میکافانجین می‌توان به بثورات جلدی، خارش و تورم صورت و گشاد شدن عروق اشاره نمود که نتیجه آزاد شدن هیستامین در اثر انفوزیون دارو می‌باشند. واکنش‌های ناحیه تزریق

کاسپوفانجین ۹۷ درصد به آلبومین خون متصل می‌شود. این دارو در بدن از طریق هیدرولیز و N - استیل‌شدن و نیز از طریق تجزیه شدن خودبخودی متابولیزه می‌شود. نیمه عمر توزیع دارو ۹ تا ۱۱ ساعت و نیمه عمر ترمینال آن ۴۰ تا ۵۰ ساعت است. دفع کاسپوفانجین از ادرار (۴۱ درصد به‌صورت متابولیت و ۹ درصد به‌صورت دست‌نخورده) و بقیه از طریق مدفوع (به‌صورت متابولیت) صورت می‌گیرد.

■ میکافانجین

میکافانجین سدیم یک لیپوپتید نیمه‌سنتتیک (اکینوکاندین) است که با تغییر شیمیایی در محصول فرماتاسیون F-11899 coleophoma emperti سنتز شده است. به نام تجاری Mycamine به‌صورت محصول استریل و لیوفیلیزه برای انفوزیون داخل وریدی عرضه شده است. این دارو نیز از طریق مهار سنتز 1,3-β-D-glucan عمل می‌کند که این ماده از مواد ضروری برای ساختمان سل‌وال قارچ می‌باشد. ساختار شیمیایی میکافانجین سدیم در شکل ۲ نشان داده شده است.

میکافانجین سدیم حساس به نور بوده و پودر سفید جاذب آب است که به راحتی در آب حل می‌شود. هر ویال single-use حاوی ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم میکافانجین سدیم، ۲۰۰ میلی‌گرم لاکتوز با اسید سیتریک و / یا هیدروکسید سدیم است که برای تنظیم pH به کار رفته‌اند. محتوی



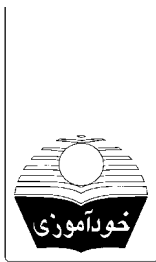
شکل ۲ - ساختار شیمیایی میکافانجین سدیم

و یک دم پنج کربنه (C_5tail) است (شکل ۳). این دارو نیز مثل بقیه اکینوکاندین‌ها سنتز یکی از اجزا اصلی سل‌وال قارچ یعنی ۱-۳-بتا - گلوکان را از طریق مهار 1,3-beta-glucan synthase بلاک می‌کند. این دارو علیه کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا گلابراتا اثر قارچ‌کشی دارد ولی علیه *C. quilliermondii* و *C. Parapsilosis* نسبتاً بیشتر از سایر انواع کاندیدا است. آنیدولوفانجین به صورت پودر لیوفیلیزه در ویال‌های ۵۰ میلی‌گرمی عرضه می‌شود که همراه آن ۱۵ میلی‌لیتر محلول برای حل کردن پودر وجود

مثل درد و فلبیت و ترومبوفلیت اتفاق می‌افتد. تب و لرز، تهوع و استفراغ، اختلالات خونی و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی، هیپوکالمی، سردرد و سرگیجه نیز از عوارض دارو می‌باشند.

■ آنیدولوفانجین

سومین ضدقارچ از گروه اکینوکاندین برای انفوزیون داخل وریدی است که مهارکننده گلوکان است و با نام تجاری Eraxis وارد بازار مصرف شده است. ساختار شیمیایی این دارو مرکب از هسته اکینوکاندین B با یک گروه ترفنیل (terphenyl)

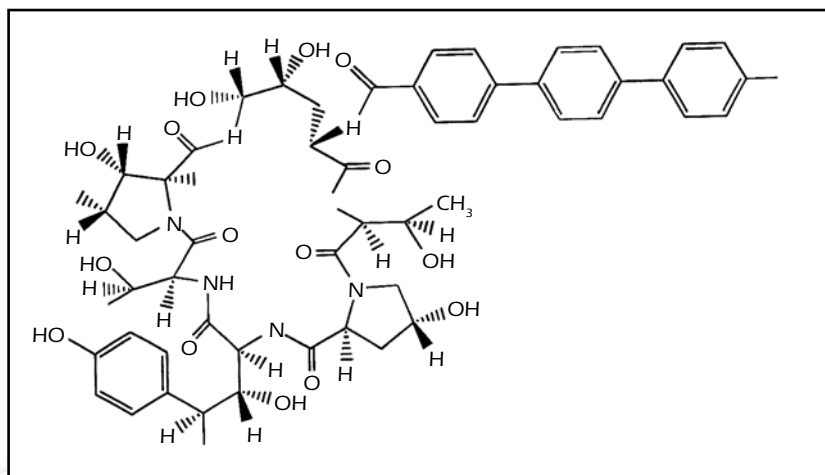


جمله آن‌هایی که به آزول‌ها مقاومت هستند) اثر قارچ‌کشی قوی دارد. در خارج از بدن فعالیت خوبی علیه اسپرژیلوس دارد ولی علیه سایر قارچ‌های رشته‌ای شکل کمتر فعال است.

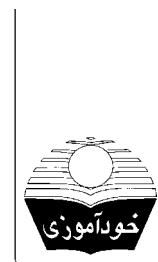
غلظت یکنواخت خونی از آنیدولوفانجین به دنبال یک دوز حمله از دارو در روز اول درمان ایجاد می‌شود. حجم توزیع دارو (۳۰ تا ۵۰ لیتر) و میزان اتصال دارو به پروتئین‌های خون ۸۴ درصد است. به نظر نمی‌رسد که متحمل متابولیسم کبدی شده و سوبسترای چندان مناسب برای ایزوآنزیم‌های سیتوکرم P450 نمی‌باشد. بیش از ۹۰ درصد دارو در خون متحمل تجزیه شیمیایی آهسته شده و نیمه عمر آن حدود ۲۴ ساعت است. در بیماران مبتلا به

دارد. این حلال، محلول ۲۰ درصد وزن در وزن الکل دهیدراته در آب می‌باشد. وقتی محتوی ویال در این حلال حل می‌شود محلول با غلظت ۳/۳۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر از دارو به دست می‌آید. این محلول بعداً به دکستروز ۵ درصد یا محلول کلرید سدیم ۰/۹ درصد منتقل می‌شود تا غلظت نهایی ۰/۵ mg/ml ایجاد شود. پودر و محلول‌های تهیه شده باید در دمای بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و محلول آن باید در عرض ۲۴ ساعت پس از تهیه مصرف شود.

آنیدولوفانجین به عنوان یک لیپوپتید نیمه سنتتیک از محصول فرمانتاسیون اسپرژیلوس نیدولانس سنتز می‌شود. علیه انواع کاندیدا (از



شکل ۳ - ساختار شیمیایی آنیدولوفانجین



کاندیدا مطالعه نشده و به مقدار کافی در بیماران مبتلا به نوتروپنی برای تعیین کارایی و سلامتی در این بیماران مطالعه نشده است. برای بیماران مبتلا به کاندیدیازیز مری، یک دوز حمله ۱۰۰ میلی گرمی آنیدولوفانجین داخل وریدی در روز اول انتخاب می‌شود که با دوز ۵۰ میلی گرم در روز دنبال می‌شود. بیماران باید حداقل ۱۴ روز و ۷ روز پس از فروکش علائم درمان شوند. کارایی و سلامتی آنیدولوفانجین در بچه‌ها مورد مطالعه قرار نگرفته است. عوارض جانبی آنیدولوفانجین داخل وریدی با عوارض فلوکونازول خوراکی با هم مقایسه شده و نشان داده شده که وقوع ADEs کبدی (hepatic Adverse drug events) با فلوکونازول بیشتر از آنیدولوفانجین است ولی این تفاوت از لحاظ بالینی معنی دار نمی‌باشد. به ندرت واکنش‌های مربوط به آزادی هیستامین مثل بثور پوستی، هیپوتانسیون، کهیر، برافروختگی، خارش و دیسپنه در مطالعات با این دارو گزارش شده است. این عوارض وقتی اتفاق می‌افتند که سرعت انفوزیون دارو بیشتر از ۱/۱ میلی گرم در دقیقه باشد.

نارسایی کلیوی یا کبدی تعدیل دوز نیاز نیست زیرا بیشتر محصولات حاصله از تجزیه دارو از طریق سیستم صفراوی دفع می‌شوند.

مصرف آنیدولوفانجین برای درمان کاندیدی، کاندیدیازیز مری و آبسه‌های داخل شکمی و پریتونیت ناشی از انواع کاندیدا تایید شده است.

مصرف آنیدولوفانجین در بیماران هیپرسنتیو به خود دارو، اجزا فرمولاسیون آن یا هر اکینوکاندین دیگر ممنوع است. بالا رفتن آنزیم‌های کبدی با این دارو در مطالعات بالینی گزارشی شده و لذا در بیمارانی که عمل کرد کبد آن‌ها غیرطبیعی باشد باید در حین درمان با این دارو تحت مراقبت باشند.

دوز توصیه شده از آنیدولوفانجین برای بیماران مبتلا به کاندیدی و سایر عفونت‌های کاندیدی (مثل آبسه‌های داخل شکمی و پریتونیت) یک دوز حمله ۲۰۰ میلی گرمی داخل وریدی در روز اول است که بعداً با ۱۰۰ میلی گرم در روز ادامه می‌یابد. مدت درمان باید بر اساس پاسخ بیمار به درمان مشخص شود. آنیدولوفانجین برای درمان آندوکاردیت، اوستئومیلیت یا مننژیت ناشی از انواع

منابع

- Berrie c. Micafungin as effective as liposomal amphotericin B in children with invasive candidiasis or candidaemia, Doctor's Guide 2007; 1-4.
- Kalant H et al. Principles of medical pharmacology, Echinocandins, 2007; 688.
- Patel PN and charneskil. anidulafungin (Eraxis) for Fungal infections. Drug Forecast, 2006; 31(11): 646-653.
- Walsh TJ et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia, The new England Journal of Medicine, 2004; 351: 1391-1402.
- www.drugs.com/cons/caspofungin.html,2007.